MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

Vol. II

PROCESE PATZOLOGICE ÎN ORGANE ŞI SISTEME

Curs teoretic
Sub redacţia profesorului universitar Vasile Lutan

Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic Medicina
2004

CZU

Aprobat de Consiliul metodic central
Al USMF Nicolae Testemiţanu cu nr. din

Autori: *Vasile Lutan, Porfirie Cazacu, Andrei Iarovoi, Valeriu Gafencu*
Eleonora Borş, Stela Todiraş, Anatol Vişnevschi

Recenzenţi: Aurelia Crivoi, profesor universitar
Victor Vovc, profesor universitar

În cursul teoretic este expusă caracteristica generală (etiologia, patogenia, manifestările, consecinţele) şi particularităţile specifice ale proceselor patologice tipice localizate în diferite organe şi sisteme.

CUPRINS

PREFAŢĂ

29. Fiziopatologia sistemului nervos central

conf. univ. Eleonora Borş

29.1. Dereglările funcţiei neuronului şi transmiterii transsinaptice

29.1.1. Tulburarea excitabilităţii neuronale

29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice

Dereglările funcţiei recepţiei senzitive. Tulburările sensibilităţii

Dereglările funcţiei motorii ale sistemului nervos central

29.4. Dereglările recepţiei nocigene şi funcţiei sistemului nociceptiv-antinociceptiv

29.4.1. Durerea

29.4.2. Nocicepţia

29.4.3. Patogenia durerii patologice

29.4.4. Sistemul antinociceptiv

29.4.*5. Patologia nocicepţiei*

29.5. Dereglările funcţiei sistemului nervos vegetativ

29.6. Dereglările somnului

29.7. Dereglările conştiinţei

29.8.Dereglările activităţii nervoase superioare. Nevrozele.

29.9. Dereglările licvorogenezei şi licvorodinamicei

Fiziopatologia glandelor endocrine

Prof. univ. V.Lutan

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. Hipo- şi hipersecreţia hormonului somatotrop

30.1.2. Hipo- şi hipersecreţia hormonului adrenocorticotrop

30.1.3. Hipo- şi hipersecreţia hormonului tireotrop

30.1.4. Hipo- şi hipersecreţia hormonilor gonadotropi

30.2. Fizioopatologia suprarenalelor

30.2.1. Hipo- şi hipersecreţia glucocorticosteroizilor.

30.2.2. Hipo- şi hipersecreţia mineralocorticosteroizilor.

30.2.3. Hipo- şi hipersecreţia androcorticosteroizilor.

30.3. Fizioopatologia tiroidei

30.3.1. Hiposecreţia hormonilor tiroidieni.

30.3.2. Hipersecreţia hormonilor tiroidieni.

30.4. Fiziopatologia paratiroidelor

30.4.1. Hiposecreţia parathormonului.

30.4..2. Hipersecreţia parathormonului.

30.5. Fizioopatologia gonadelor

30.5.1. Hiposecreţia estrogenelor.

30.5.2. Hipersecreţia estrogenelor.

30.5.3. Hiposecreţia progesteronului.

30.6. Fizioopatologia pancreasului endocrin

30.6.1. Insuficiebţa insulinică.

30.6.2. Insulinirezistenţa

Fiziopatologia sistemului sanguin

Prof. univ. P.Cazacu

31.1. Modificările volumului total al sângelui

31.1.1. Normovolemiile

31.1.2. Hipervolemiile

31.1.3. Hipovolemiile

31.1.3. Hemoragia

31.2. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul eritrocitar

31.2.3. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

31.2.3.1. Eritrocitozele

31.2.3.2. Anemiile

31.3. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul leucocitar

31.3.1.1. Modificările calitative ale leucocitelor

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

31.3.2.1. Leucocitozele

31.3.2.2. Leucopeniile
31.3.2.3. Hemoblastozele
31.3.2.4. Leucozele
31.3.2.4.1. Etiologia leucozelor ca şi a altor tumori este multelateral studiată dar defenitiv nu e stabilită.
31.3.2.4.2. Patogenia leucozelor
31.3.2.5. Limfoamele
31.4. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul trombocitar
31.4.1. Trombocitozele
31.4.2. Trombocitopeniile
31.4.3.Ttrombocitopatiile

Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant

Prof. univ. P.Cazacu

32.1 Hipercoagularea. Sindromul trombotic
32.1.1. Tromboza
32.1.2. Sindromul trombotic
32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice
32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.
32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.
32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică.
32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea
32.2.5. Sindroame hemoragice datorite activării exagerate a sistemului fibrinolitic.
32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării.
32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)
32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

Fiziopatologia sistemului cardiovascular

Conf. univ. A.Iarovoi

33.1. Insuficienţa cardiacă.
3.1.1.Insuficienţa cardiacă prin alterări ale miocardului
33.1.2.Insuficienţa cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice
33.1.3.Dereglarea circulaţiei coronariene. Insufuicienţa cardiacă coronarogenă
33.1.3.2. Mecanismele de alterare a miocardului în insuficienţa coronariană
33.1.3.3. Efectele reperfuziei postocluzionale ale miocardului
33.1.3.4. Insuficienţa circulatorie cardiacă coronarogenă
33.1.4.Insuficienţa cardiacă prin suprasolocitarea funcţională a cordului
33.1.4.1. Suprasolicitarea funcţională a cordului
33.1.4.2. Mecanismele de compensare ale deficitului funcţional cardiac
33.1.5.Factorii patogenetici de bază ale insuficienţei cardiace
33.1.5.1 Tulburarea aprovizionări cu energie a cardiomiocitelor
33.1.5.2 Alterarea aparatului membranar şi a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor
33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite
33.1.5.4.Tulburarea reglării neuroumorale a funcţiei cordului
33.2.1 Insuficienţa mitrală
33.2.2 Stenoza mitrală .
33.2.3 Insuficienţa aortică.
33.2.4 Stenoza aortică .
33.2.5 Insuficienţa tricuspidiană
3.2.6 Stenoza tricuspidiană
33.2.7.Viciile cardiace congenitale
33.3.1. Aritmiii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal
33.3.2.Aritmii datorate dereglărilor excitabilităţii miocardului. Extrasistoliile
33.3.3. Aritmiile datorate tulburărilor de conductibilitate
3.5.Procese patologice în vasele sanguine. Tulburări circulatorii ca urmare a insuficienţei vasculare
33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică
33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esenţială (HTAE)
33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (simptomatice).

33.5.2. Hipertensiunea în circulaţia mică.
33.5.3. Hipotensiunea arterială
33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică
33.5.3.2.Hipotensiunea arterială patologică cronică

Fiziopatologia respiraţiei externe

Prof. univ. V.Lutan

34.1. Dereglările ventilaţiei pulmonare.
34.1.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor ventilaţiei pulmonare.
34.1.1.1.Procese patologice integrale şi modificarea compoziţiei sângelui.
34.1.1.2. Procese patologice în arcul reflex respirator
34.1.1.3.Procese patologice în cutia toracică. Restricţia pulmonară extraparenchimală.
34.1.1.4.Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricţia pulmonară intraparenchimală.
34.1.1.5. Obstrucţia căilor aeroconductoare superioare.
34.1.1.6. Obstrucţia căilor aeroconductoare inferioare.
34.1.2.Manifestările şi consecinţele dereglării ventilaţiei pulmonare.
34.2. Dereglările difuziei gazelor în plămâni
34.2.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.
34.3. dereglările perfuziei sanguine a plămânilor
34.3.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare.
34.4. Dereglările transportului gazelor
34.4.1.Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor tansportului oxigenului şi a dioxidului de carbon.

Fiziopatologia aparatului digestiv

Conf. univ. V.Gafencu
35.1. Dereglările motivaţiei alimentare
35.2. Dereglările masticaţiei.
35.3. Dereglarea secreţiei salivei
35.4. Dereglările deglutiţiei. Disfagia.
35.5. Dereglările secreţiei gastrice.
35.6. Dereglările tonicităţii şi motilităţii stomacului.
35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric.
35.8. Greaţa. Voma fiziologică şi patologică.
35.9.Dereglările funcţiilor protective (antiulcer) ale stomacului.
35.10. Dereglările funcţiei pancreasului
35.11. Dereglările secreţiei şi evacuării bilei.
35.12. Dereglarea funcţiilor intestinului subţire.
35.13. Dereglările motilităţii intestinului subţire
35.14. Dereglreae funcţiilor intestinului gros

Fiziopatologia ficatului

Prof. univ. P.Cazacu
36.1. Insuficienţa hepatică
36.1.1. Etiologia insuficienţei hepatice.
36.1.2. Clasificarea insuficienţei hepatice
36.1.3. Patogenia insuficienţei hepatice
36.1.4. Studiul experimental al insuficienţei hepatice
36.1.5. Tulburările funcţiilor metabolice în insuficienţa hepatică
36.2. Tulburările biliogenezei şi biliosecreţiei
36.3. Colestaza
36.4. Colemia
36.5. Acolia
36.6. Icterele şi hiperbilirubinemiile
36.7. Litiaza biliară
36.8. Dereglarea funcţiei antitoxice a ficatului
36.9. Coma hepatică

Fiziopatologia rinichiului

Conf. univ. Stela Todiraş, conf. univ. A.Vişnevschi
37.1. Dereglările filtraţiei glomerulare
37.2. Dereglările reabsorbţiei canaliculare
37.3. Dereglările secreţiei tubulare
37.4. Dereglările evacuării urinei
37.5. Dereglările funcţiei endocrine a rinichilor.
37.6. Insuficienţa renală.

PREFAŢĂ

În volumul I "Fiziopatologie medicală. Nozologie generală" au fost expuse legităţile generale ale originei, apariniei, evoluţiei şi rezoluţiei proceselor patologice tipice.

În volumul actual "Fiziopatologie medicală. Procese patologice în organe şi sisteme" sunt expuse particularităţile proceselor patologice tipice localizate în diferite organe şi sisteme ale organismului şi dereglările funcţiilor organelor şi sistemelor afectete de procese patologice. Toate procesele patologice tipice cu localizare concretă se manifestă prin două categorii de fenomene: fenomene tipice nespecifice caracteristice pentru procesul patologic (leziuni celulare, distrofii celulare, inflamaţie, dereglări microcirculatorii şi a.) şi manifestări specifice pentru organul (sistemul) afectat. Astfel "Fiziopatologia specială" descrie evoluţia şi manifestările procesului patologic tipic localizat în fiecare organ.

29. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

29.1. Dereglările funcţiei neuronului şi transmiterii transsinaptice
29.1.1. Tulburarea excitabilităţii neuronale
29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice
Dereglările funcţiei recepţiei senzitive. Tulburările sensibilităţii
Dereglările funcţiei motorii ale sistemului nervos central
29.4. Dereglările recepţiei nocigene şi funcţiei sistemului nociceptiv-antinociceptiv
29.4.1. Durerea
29.4.2. Nocicepţia
29.4.3. Patogenia durerii patologice
29.4.4. Sistemul antinociceptiv
29.4.*5. Patologia nocicepţiei*
29.5. Dereglările funcţiei sistemului nervos vegetativ
29.6. Dereglările somnului
29.7. Dereglările conştiinţei
29.8.Dereglările activităţii nervoase superioare. Nevrozele.
29.9. Dereglările licvorogenezei şi licvorodinamicei

29.1. Dereglările funcţiei neuronului şi transmiterii transsinaptice

Neuronul este unitatea structurală şi funcţională de bază a sistemului nervos, specializată în recepţionarea stimulilor din mediul intern şi cel extern, conducerea impulsurilor spre structurile nervoase centrale, prelucrarea informaţiei primite, elaborarea şi în transmiterea comenzilor spre organele efectoare.

Din punct de vedere funcţional, distingem neuroni motori, senzitivi şi asociativi.

Neuronii *senzitivi* recepţionează stimulii din mediul extern şi cel intern, precum şi nemijlocit de la structurile inervate prin dispozitive specializate – receptori.

Neuronii *motori* (efectori) prin axonul lung inervează organele efectoare (muşchi, glande, vase sanguine). Din aceştea fac parte celulele piramidale din scoarţa cerebrală, motoneuronii din coarnele anterioare medulare, celulele Purkinje din scoarţa cerebeloasă, neuronii vegetativi cerebrali şi spinali.

Neuronii *de asociaţie* (intercalari) fac relaţii între neuronii senzitivi şi cei motori.

Neuronii se referă la celule excitabile – posedă proprietatea de a genera impulsuri electrice (nervoase) la acţiunea stimulilor de diferită natură. Or neuronii transformă diversele tipuri de energie – mecanică, termică, chimică, fotonică într-un singur fel de energie – electrică. Excitabilitatea precum şi proprietatea de a conduce fără decrement impulsul electric are la bază procesele electrochimice la nivelul membranei citoplasmatice a neuronului.

În repaus neuronii, menţin o diferenţă de potenţial electric de ambele suprafeţe ale membranei citoplasmatice. Această diferenţă este numită ***potenţialul membranar de repaus*** **(PRM)** şi este egal cu circa 65 mV. Deoarece sarcina totală în exteriorul membranei este arbitrar definită ca fiind egală cu zero, potenţialul membranar de repaus este negativ (–65 mV). În diferiţi neuroni PRM poate varia de la –40 mV până la –80 mV.

PRM rezultă din doi factori: distribuţia neuniformă în interiorul şi exteriorul celulei a ionilor cu sarcină pozitivă (Na^+ şi K^+) şi cei cu sarcină negativă (aminoacizii şi proteine) şi permeabilitatea selectivă a membranei pentru unii din aceşti ioni (Na^+ şi K^+). Distribuirea inegală a ionilor cu sarcină pozitivă de ambele părţi ale membranei celulare este menţinută de pompa Na^+-K^+. Activitatea pompei Na^+-K^+ menţine în stare de repaus a neuronului situaţia termodinamic instabilă a asimetriei ionice intra – extraneuronale, iar în perioada postexcitatoare reface gradientul de concentraţie (şi respectiv potenţialul de repaus) anihilat în timpul excitaţiei.

În starea de repaus concentraţia Ca^{2+} în hialoplasmă este mai mică decât în spaţiul extracelular şi reticulul endoplasmatic. Gradientul de Ca^{2+} este menţinut de activitatea pompei respective, care transportă

Ca^{2+} împotriva gradientului de concentraţie din hialoplasmă în exteriorul neuronului şi în reticulul endoplasmatic. Excitaţia neuronului este asociată cu influxul ionilor de Ca în hialoplasmă, iar în perioada postexcitatorie Ca^{2+} este repompat în spaţiul ectracelular şi în reticulul endoplasmatic, restabilindu-se astfel gradientul de concentraţie.

Potenţialul membranar al neuronilor poate fi considerabil şi rapid modificat. Acţiunea asupra neuronului a diferitor stimuli (electric, chimic, mecanic, fizic etc.) provoacă iniţial reducerea graduală a potenţialului membranar cu 10 mV (de la valoarea –65 mV până la –55 mV), ceea ce face membrana mult mai permeabilă pentru Na^+ decât pentru K^+. Astfel de depolarizare numită depolarizare lentă până la o anumită valoare denumită critică este reversibilă şi nu provoacă excitarea neuronului. În cazul, în care depolarizarea atinge valoarea critică (cca –50 mv) creşte brusc permeabilitatea locală a membranei pentru ioni în general şi în special pentru Na^+, ceea ce provoacă depolarizarea rapidă a membranei citoplasmatice şi producerea potenţialului de acţiune – survine excitaţia neuronului. În procesul de excitaţie membrana neuronului se depolarizează, după ce urmează inversia în sens pozitiv al potenţialului membranar, din care cauză potenţialul de acţiune devine egal cu 110–120 mV, ceea ce depăşeşte cu mult potenţialul de repaus.

Potenţialul de acţiune format la nivelul membranei corpului neuronului este propagat de-a lungul membranei axonului, în care au loc consecutiv procese electrochimice similare cu cele din membrana corpului neuronului cu consum de energie. Datorită acestui fapt amplitudinea impulsului electric generat de neuron nu este diminuată la momentul în care ajunge la terminaţiunea axonală (transmitere fără decrement). În aşa mod potenţialul de acţiune este propagat spre terminaţiunile axonale, situate pe corpii sau dendritele altor neuroni, pe corpii altor celule inervate (muşchi, glande, vase sanguine etc), realizând legătura cu aceste structuri. În neuronii aferenţi succesiunea excitaţiei este inversă celei din neuronii eferenţi – procesul este iniţiat în terminaţiunile senzitive (receptori) şi propagată spre corpul neuronului).

De regulă, potenţialul de acţiune durează circa 1 ms, după care survine *repolarizarea* membranei şi restabilirea potenţialului de repaus. Până la momentul restabilirii potenţialului de repaus neuronul rămâne inexcitabil – perioada refractară.

29.1.1. Tulburarea excitabilităţii neuronale

Excitabilitatea celulei este proprietatea de a intra în activitate sub influenţa unui stimul. Stimulul reprezintă o modificare bruscă de energie parvenită din mediul intern sau cel înconjurător, care măreşte permeabilitatea membranei celulare, produce depolarizarea membranei, formează potenţialul de acţiune şi în sumă produce *excitaţia* celulei. Măsură a excitabilităţii este pragul de excitaţie – valoarea minimă a stimulului, care provoacă excitaţia. Excitailitatea este funcţie inversă a potenţialului de repaus – hiperpolarizarea micşorează excitabilitatea până la inhibiţia hiperpolarizantă, în timp ce micşorarea potenţialului de repaus creşte excitabilitatea.

Etiologia. Excitabilitatea neuronului poate fi modificată de leziunile membranei neuronale, indusă de diferţi factori *exogeni* (acţiuni mecanice, raze ionizante, temperatura scăzută sau ridicată, curentul electric, substanţe chimice, factori biologici, toxinele neurotrope - tetanic, botulinic, factorii psihogeni) şi *endogeni* (dismetabolisme, dishomeostazii, dizoxii, dereglări de perfuzie, factori imuni şi enzimatici).

Patogenia. Mecanismul patogenetic general al dereglărlor excitabilităţii se consideră *deficitul energetic* exprimat prin diminuarea conţinutului de ATP în celulă, ceea ce consecutiv tulbură procesele intracelulare şi membranare dependente de energie, în special activitatea pompelor ionice. În consecinţă, are loc suprasaturarea hialoplasmei neuronului cu ionii de sodiu şi calciu, depolarizarea membranei, inhibiţia depolarizantă.

Totoadtă diferiţi factori etiologici posedă şi particularităţi patogeneice specifice.

Astfel, în caz de *ischemie*, paralel cu deficitul energetic, are loc acţiunea asupra neuronului a excesului de glutamat, ceea ce provoacă hiperstimularea lui, deschiderea canalelor N-metil- D- aspartat, prin care se produce un influx majorat de Na^+ şi Ca^{2+}, mărind concentraţia acestora în citosol. Excesul de ioni de calciu în hialoplasmă activează lipazele, proteazele, endonucleazele, lipooxigenazele intracelulare, ceea ce provoacă leziunea organitelor (în particular a mitocondriilor), derglarea homeostaziei, degenerarea şi moartea neuronului. În patogenia acestor modificări se mai implică şi alţi factori patogenetici, cum ar fi acidul arahidonic, monoxidul de azot (NO) etc.

Activarea peroxidării lipidice poate de asemenea servi drept mecanism patogenetic de iniţiere a patologiei neuronale. În cazul intensificării peroxidării lipidice (PL) au loc perturbări în activitatea pompelor ionice, ceea ce conduce la hiperactivarea neuronală. Peroxizii lipidici dereglează mecanismul inactivării enzimatice ale neuromediatorilor. Astfel, sub acţiunea peroxizilor lipidici monoaminoxidaza (MAO) dezaminează acidul gama-aminobutiric, ceea ce aboleşte efectul inhibitor al acestui mediator şi măreşte considerabil excitabilitatea neuronală.

Neuronul posedă un sistem propriu de potenţare (*sistem endogen de potenţare)* reprezentat de mesagerii secunzi (semnalizarea intracelulară), care este capabilă de a majora evident semnalul recepţionat de neuron. O mare importanţă fiziologică în acest sistem are adenilatciclază şi fosfolipaza C, activate la rândul lor de proteinele G (aceste proteine se leagă cu guanozintrifosfatul şi guanozindifosfatul). Toxina vibrionului holerei dereglează procesele membranare, legate de activitatea proteinei G, care la rândul său activează sau inhibă sistemul AMP-ciclic. Cofeina, teofelina creşte concentraţia intracelulară de AMP-ciclic, care la rândul său creşte excitabilitatea neuronală.

Modificări de excitabilitate pot surveni şi în cazul *dereglării homeostazei neuronului*, potenţate de abolirea proceselor regenerării fiziologice intraneuronale, ce scade potenţialul plastic celular.

Hiperactivitatea neuronală este determinată şi de dezechilibrarea proceselor de excitaţie şi inhibiţie neuronală. În cazul creşterii ponderii proceselor de excitaţie poate surveni *epileptizarea* neuronului.

Un rol primordial în reglarea endogenă a excitabilităţii neuronale îl deţine *mediatorul inhibitor - acidul gama-aminobutiric*, care induce inhibiţia neuronală prin facilitarea intrării ionilor de Cl în celulă şi blocarea canalelor ionice de calciu.

Hiperactivitatea neuronală se poate produce şi prin stimularea electrică a neuronului, precum prin deaferentare neuronală. Efectul se explică prin mărirea sensibilităţii neuronului în cazul denervării şi dereglării proceselor de inhibiţie a acestuia.

Creşterea excitabilităţii *(hiperexcitabilitatea)*

La secţionarea nervului capătul distal care degenerează în următoarele trei zile, îşi păstrează excitabilitatea mărită.

Scăderea concentraţiei extracelulare a ionilor de calciu produce o creştere însemnată a excitabilităţii, atât de mare, încât impulsurile spontane declanşează spasme musculare (sindrom tetanic). Indiferent de cauza tetaniei (paratireoprivă, prin alcaloză, administrarea dozelor mari de vitamina D, lipsa de calciu la copii rahitici), în mecanismul de producere a tetaniei intervine scăderea Ca^{2+} în sânge. Efect similar are creşterea K^+ extracelular.

Unele substanţe farmacologice (veratrina) au acţiune directă asupra membranei, mărindu-i permeabilitatea pentru ionii de Na^+ şi, în consecinţă, micşorând pragul de excitaţie.

Reducerea excitabilităţii.

O serie de substanţe chimice acţionează deprimant asupra excitabilităţii, fiind denumite *factori stabilizatori ai membranei*. Prin mecanisme, care au fost analizate anterior, excesul interstiţial de calciu ionizat precum şi deficitul de K^+ stabilizează membrana neuronului, cresc potenţialul de repaus micşorând excitabilitatea.

Anestezicele locale (novocaina, lidocaina etc.) scad permeabilitatea membranelor pentru ioni şi reduc excitabilitatea. Efect similar au şi substanţele liposolubile (alcoolul, eterul, cloroformul), blocând canalele de Na^+ şi dereglând procesul de generare a potenţialului de acţiune a membranei neuronale.

Reducerea excitabilităţii este provoacată şi de substanţele ce dereglează procesul de repolarizare membranară (aconitina, batraxotoxina etc.)

Dioxidul de carbon la presine mare (peste 40 mm Hg) micşorează excitabilitatea neuronală.

Numeroşi factori (infecţioşi, traumatici, metabolici, hemoragici etc.) lezează neuronii motori şi senzitivi din diferite segmente ale SN, realizând *sindromul neuronului motor central sau cel periferic.* Ca exemple de afecţiuni care au la bază leziuni ale neuronilor motori pot servi poliomielita anterioară acută şi cronică, scleroza laterală amiotrofică, atrofia musculară infantilă, atrofia proximală ereditară neurogenă, paraplegia spastică, siringomielia.

Lezarea neuronilor motori se mai produce şi în cazul proceselor tumorale şi vasculare cu localizare în SNC, hernii ale discurilor intervertebrale, mielite etc.

Lezarea neuronilor senzitivi de către diverşi agenţi etiologici realizează multiple sindroame, dintre care cele mai frecvent întâlnite sunt tabesul (sifilisul parenchimatos), Herpes Zoster (boală virotică produsă de virusul varicelo-zosterian, cu modificări inflamatorii ale ganglionilor rădăcinilor posterioare ale nervilor cranieni, care se manifestă clinic prin dureri şi tulburări de sensibilitate).

29.1.2. Dereglările transmiterii transsinaptice

Sinapsele reprezintă conexiuni specializate, prin care se transmit influenţe excitante sau inhibitoare de la neuron la neuron sau la altă celulă.

Sinapsa interneuronală este locul de contact funcţional între doi neuroni, care efectuează un prim triaj al informaţiilor. Prin intermediul ei, influxul nervos de la neuronul presinaptic induce excitaţia sau inhibiţia neuronului postsinaptic sau numai îi modulează excitabilitatea. Sosite prin fibrele presinaptice, impulsurile nervoase iniţiază răspunsurile propagate apoi prin celula postsinaptică, transmiterea nefiind o simplă săritură a potenţialului de acţiune de la neuronul presinaptic la cel postsinaptic, ci un proces mult mai complex, datorită faptului că membrana postsinaptică este electic inexcitabilă. (Membrana postsinaptică este de regulă sensibilă numai la agenţi chimici (sinapsa chimică). S-a dovedit şi existenţa unor sinapse electrice, la nivelul cărora transmiterea impulsului presinaptic asupra membranei neuronului postsinaptic se face printr-un curent de acţiune).

Sinapsa neuroefectoare, ca joncţiune funcţională între un neuron efector şi celulele organelor aneurale executoare (joncţiune neuromusculară sau neuro-glandulară), constă din două componente: un versant presinaptic, care conduce impulsul nervos, şi un versant postsinaptic, care îl primeşte.

Microscopia electronică a arătat că, deşi butonul sinaptic (fibra terminală presinaptică) este aplicat pe membrana neuronului postsinaptic, nu există un contact fizic între cele două membrane, ultimile fiind separate printr-un spaţiu – *fanta sinaptică*, ce conţine o reţea filamentoasă intersinaptică şi lichid extracelular. Aceasta asigură adezivitatea celor două membrane, sugerând în acelaşi timp prezenţa unui sistem canalicular de legătură între teritoriul pre- şi postsinaptic, totodată, reprezentând o continuare a spaţiului interstiţial. Fanta sinaptică protejează eficient membrana postsinaptică de influenţa directă a depolarizării presinaptice.

Membrana care delimitează butonul este numită *membrană presinaptică*, iar aceea a neuronului postsinaptic poartă denumirea de *membrană subsinaptică (postsinaptică)*. În interiorul butonului presinaptic se conţin numeroase mitocondrii şi în medie 10000-15000 vezicule, care se mai numesc *sinaptozomi* şi care conţin stocate mici "pachete" de transmiţător chimic responsabil pentru transmiterea sinaptică. Sinapsa mai conţine mari concentraţii de enzime, implicate în procesul de sinteză, captare şi inactivare a mediatorului.

Există 6 categorii de sinapse interneuronale: axo-dendritice, axso-somatice, axo-axonale, dendrodendritice, dendrosomatice şi somatosomatice.

Prin intermediul transmiterii sinaptice impulsul nervos presinaptic induce în membrana postsinaptică, datorită mediatorului specific eliberat, fie o depolarizare (excitaţie), fie o hiperpolarizare (inhibiţie), deosebindu-se astfel două tipuri funcţionale de sinapse: *excitatorii şi inhibitorii.*

Acţiunea excitatorie a sinapsei se manifestă consecutiv eliberării mediatorului specific al acestui tip de sinapse prin depolarizarea membranei postsinaptice şi declanşarea unui impuls în neuronul postsinaptic.

Transmisia sinaptică chimică este condiţionată de desfăşurarea concomitentă şi succesivă a unui ansamblu de procese biofizice şi biochimice neuronale schematizate astfel. Sub acţiunea unor enzime specifice în corpul neuronului presinaptic se sintetizează mediatorul chimic (neuro-transmiţătorul) specific respectivului neuron. Mediatorul sintetizat este transportat prin axon şi depozitat în veziculele presinaptice, care migrează şi aderă la membrana presinaptică. În starea de repaus a neuronului presinaptic are loc eliberarea spontană şi continuă în fanta sinaptică a unei cantităţi foarte mici de mediator prin difuziune sau prin exocitoza unui număr foarte mic de vezicule sinaptice aderate anterior la membrana presinaptică. Aceste cantităţi mici de mediator produc variaţii locale neînsemnate ale potenţialului membranei postsinaptice, care nu ating valoarea critică şi nu declanşează excitaţia propagabilă a acesteia. La excitaţia neuronului presinaptic, influxul nervos ajunge la butonii axonali şi produce o bruscă creştere a permeabilităţii membranei presinaptice pentru Ca^{2+}. Concentraţia crescută de calciu conduce la aderarea la membrana presinaptică a unui număr mare de vezicule presinaptice urmată de eliberarea rapidă prin exocitoză a unei cantităţi mari de mediator din vezicule în fanta sinaptică. Formarea în număr mare a complexelor mediator-receptor postsinaptic, care în funcţie de tipul mediatorului şi de tipul receptorilor postsinaptici, produce fie depolarizare fie hiperpolarizare locală cu efecte funcţionale excitatoare sau inhibitoare asupra celulei postsinaptice (potenţialele postsinsptice locale depolarizante sau hiperpolarizante, potenţial de acţiune sau frânarea generării lui în neuronii postsinaptici, contracţia sau relaxsarea celulelor musculare, stimularea sau frânarea secreţiei celulelor executoare glandulare).

Influxurile nervoase presinaptice induc prin intermediul mediatorilor chimici trei tipuri de modificări ale potenţialului membranar de repaus ale celulelor postsinaptice: potenţialele postsinaptice locale hiperpolarizante, potenţiale depolarizante şi potenţiale postsinaptice de acţiune propagate.

Potenţialele postsinaptice locale hiperpolarizante (PPSH) reprezintă creşteri locale ale diferenţei de potenţial a membranei faţă de valoarea PRM. De regulă PPSH scad local excitabilitatea celulei (cresc pragul de excitabilitate), de aceea mai sunt denumite potenţiale postsinaptice inhibitoare – IPSP. Un exemplu de mediator chimic generator de PPSH este GABA (acidul gamaaminobutiric); cuplarea lui cu receptorul postsinaptic creşte conductanţa canalelor de clor.

Potenţialele postsinaptice locale depolarizante (PPSD) reprezintă scăderi locale cu 10- 40 mV ale diferenţei de potenţial a membranei faţă de valoarea PRM. PPSD cresc local excitabilitatea celulei (scad pragul excitaţiei propagabile), de aceea mai sunt denumite potenţiale postsinaptice excitatoare (PPSE). Exemplu de mediator chimic generator de PPSD este acetilcolina.

Sinapsele generatoare de PPSD sunt numite sinapse depolarizante, iar cele generatoare de PPSH – sinapse hiperpolarizante.

Potenţialele postsinaptice de acţiune propagate (PA) reprezintă o variaţie rapidă şi de scurtă durată, de mare amplitudine (110-120 mV), a potenţialului membranei manifestată prin depolarizarea acesteia urmată de o polarizare de sens invers. Datorită duratei mici PA se înregistrează grafic sub forma unui vârf (potenţial de vârf) . La sfârşitul PA conductanţele membranei pentru Na şi K revin la valorile din starea de repaus.

În condiţiile păstrării continuităţii anatomice a SN şi a conexiunilor sale cu organele executoare, activitatea sa normală poate fi alterată de către factori care afectează diversele procese biofizice şi biochimice intraneuronale şi transsinaptice, a căror ansamblu constituie substratul stărilor de excitaşie şi inhibiţie. Atât generarea transinaptică a excitaţiei cât şi generarea transinaptică a inhibiţiei sunt consecinţe ale stării de excitaţie propagată a neuronilor presinaptici, unii eliberând mediatori chimici sinaptici excitători – neuroni excitători - şi alţii eliberând mediatori chimici sinaptici inhibitori – neuroni inhibitori.

În timp ce starea de excitaţie postsinaptică se poate propaga ca influx nervos celulifug (PA propagat), starea de inhibiţie postsinaptică nu se propagă celulifug ca influx nervos, ci frînează generarea şi propagarea celulifugă a excitaţiei.

Mediatorii şi modulatorii chimici sinaptici.

Termenul de mediator chimic sinaptic desemnează o substanţă care întruneşte următoarele calităţi: este sintetizată de o anumită categorie de neuroni, depozitată în vezicule presinaptice ale acestora, eliberată rapid în mare cantitate din terminaţiile presinaptice în fantele sinaptice ca urmare a excitaţiei neuronilor respectivi.

Mediatorul chimic mai este numit şi neurotransmiţător deoarece prin intermediul lui se realizează transmiterea sau blocarea transmiterii influxului nervos de la o verigă la veriga următoare a arcurilor reflexe.

Calitatea de mediator chimic sinaptic este în prezent indubitabilă pentru acetilcolină (Ach), noradrenalină (NA sau norepinefrină), dopamină (DA), serotonină (5-HT), acidul gamaaminobutiric (AGAB) şi glicină (GL).

În realitate există un număr mult mai mare de mediatori chimici sinaptici - acidul L-aspartic, L-glutamic, taurina, prolina, β-alanina, histamina, substanţa P şi a unei serii de peptide bioactive (opioide endogene şi peptide neurointestinale ca gastrina şi colecistokinina).

După eliberarea mediatorului în fanta sinaptică şi interacţiunea cu receptorii de pe membrana postsinaptică acţiunea mediatorului este întreruptă prin intermediul a două rpocese - recaptarea acestuia şi reîntoarcerea în butonul sinaptic şi degradarea chimică nemijlocit în fanta sinaptică prin acţiunea enzimelor specifice (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, catecol-O-metiltransferaza).

Etiologia şi patogenia dereglărilor transmiterii transsinaptice

Dereglarea transmiterii sinaptice poate fi cauzată de acţiunea diferitor factori patogeni, atât exogeni, la nivelul neuronilor presinaptici şi a structurilor postsinaptice ale organelor executoare.

La nivelul neuronilor presinaptici pot fi afectate următoarele procese:

sinteza mediatorilor şi modulatorilor chimici (neurotransmiţători şi neuromodulatori);

b) afectarea transportului transaxonal al mediatorului.

c) stocarea mediatirilor chimici;

d) eliberarea mediatorilor chimici;

e) recaptarea mediatorilor chimici;

La nivelul neuronilor postsinaptici pot fi afectate următoarele procese:

a) formarea complexului activ mediator receptor;

b) inactivarea mediatorului chimic.

Sinteza mediatorului chimic poate fi afectată de factorii, care modifică fie concentraţia precursorului mediatorului, fie activitatea enzimei (-elor) sintetizante.

Concentraţia precursorului poate fi modificată prin :

a) creşterea aportului exogen de premediator (de exemplu, administrarea 5-hidroxitriptofanului, precursor al serotoninei, creşte încorporarea lui în neuronii serotoninergici şi consecutiv sinteza serotononei; administrarea de L-dopa, precursor al dopaminei, creşte încorporarea ei în neuronii dopaminergici şi consecutiv sinteza dopaminei);

b) administrarea substanţelor, care stimulează sinteza premediatorilor (de ex., amantadina creşte conversia tirozinei în DOPA, iar DOPA erste precursorul direct al dopaminei şi indirect al noradrenalinei);

c) stimularea neuronală cu sporirea captării precursorilor (de ex., stimularea neuronilor colinergici favorizează captarea de către acestea a colinei şi consecutiv sinteza acetilcolinei);

e) administrarea substanţelor, care scad pătrunderea precursorului mediatorilor în neuroni, aşa-zisul efect de embargou (de ex., hemicolina are efect embargou asupra colinei, limitând astfel sinteza acetilcolinei);

f) reducerea potenţialului energenic, hipoxia provoacă tulburări în transmiterea transsinaptică prin supresia proceselor sinaptice energodependente.

Sinteza mediatorului necesită acţiunea enzimei sintetizatoare. Activitatea enzimei sintetizatoare de neuromediatori poate fi dereglată prin:

a) administrarea de acetilcolină halogenată sau a compuşilor stirilpiridinici (în acest caz se inhibă activitatea colinacetilazei şi consecutiv sinteza acetilcolinei);

b) administrarea alfa-metil-dopa reduce sinteza norepinefrinei din dopamină, transfo-rmându-se ea însăşi în alfa-metil-noreperinefrină - transmiţător sinaptic fals fără activitate biologică;

c) scăderea activităţii sau deficitul glutamicodecarboxilazei, enzimei care transformă acidul glutamic în AGAB (în coree).

d) sinteza acidului gama- aminobutiric poate fi deprimată de semicarbazidă, care blochează enzima respectivă sau de carenţa alimentară a piridoxinei, care este co-factorul acestei enzime.

Afectarea transportului transaxonal al mediatorului.

Mediatorul sintetizat în corpul neuronului este transportat spre terminaţiunile nervoase prin microtubulii citoplasmatici formaţi dintr-o proteină specializată – tubulina. Anestezicele, enzimele proteolitice, colchicina etc., distrug aceste formaţiuni, dereglează transportul transaxonal, reducând cantitatea de mediator în elementele presinaptice. De exemplu, hemocolina blochează transportul acetilcolinei spre terminaţiile nervoase şi prin aceasta tulbură transmiterea influenţelor nervoase în sinapsele colinergice.

Afectarea depozitării mediatorului în terminaţiile nervoase.

Mediatorii se păstrează în veziculele presinaptice în complex molecular cu ATP şi proteine specifice. Unele substanţe pot tulbura procesul depozitării mediatorului. Aşa, de exemplu, rezerpina împiedică depozitarea norepinefrinei şi serotoninei în veziculele presinaptice, iar beta- bungarotoxina alterează transmiterea sinaptică chimică prin blocarea procesului de formare a veziculelor sinaptice.

Afectarea eliberării mediatorului chimic

În unele cazuri, deşi veziculele sinaptice sunt normale şi membrana postsinaptică este sensibilă la mediatorii chimici aplicaţi local ionoforetic, transmiterea sinaptică este afectată. Aceasta are loc în următoarele situaţii:

a) la creşterea concentraţiei ionilor de magneziu sau la acţiunea toxinei botulinice are loc blocarea mecanismului de eliberare a acetilcolinei în sinapsa neuro-musculară;

b) în sindroamele miastenice paraneoplazice (Eaton-Lambert) de asemenea intervine un deficit de eliberare a acetilcolinei;

c) imipramina şi amitriptilina scad eliberarea spontană a norepinefrinei, aceasta acumulându-se în vezicule sinaptice exercită efecte antidepresive.

d) guanetidina blochează eliberarea norepinefrinei la nivelul terminaţiilor axonale, datorită cărui fapt se foloseşte în calitate de remediu antihipertensiv.

Afectarea procesului de formare a complexului activ mediator-receptor.

Substanţele care au această acţiune fac membrana postsinaptică insensibilă la mediatorii chimici eliberaţi de influxurile nervoase sau aplicaţi local ionoforetic. În aceste cazuri potenţialul de repaus de membrană rămâne normal.

Există două tipuri de receptori acetilcolinici: nicotinici (aparţin neuronilor ganglionilor vegetativi şi muşchilor striaţi) şi muscarinici (aparţin muşchilor netezi, miocardului şi glandelor).

Astfel, d-tubocirarina blochează reversibil receptorii acetilcolinici nicotinici ai plăcii neuromusculare, bromura de decametoniu şi succinil-colina sunt agenţi blocanţi de lungă durată a acestor receptori, iar atropina blochează receptorii muscarinici ai muşchilor netezi.

Fenoxibenzamina blochează alfareceptorii, iar propranololul - β-receptorii noradrenergici.

Derivaţii fenotiazinici şi buterofenonici blochează receptorii dopaminici, care aparţin numai unor neuroni centrali suprasegmentari. Acest blocaj provoacă sindroame extrapiramidale parkinsoniene medicamentoase.

Stricnina blochează β-receptorii pentru glicină şi respectiv inhibiţia postsinaptică.

În miastenie se produce un blocaj al receptorilor acetilcolinici ai muşchilor striaţi prin autoanticorpi (blocaj postsinaptic).

Dereglarea funcţionării mecanismelor postsinaptice se exprimă fie prin abolirea acestora fie prin potenţarea lor.

Atenuarea sau lipsa efectului la acţiunea mediatorului asupra neuronului postsinaptic poate fi determinată de micşorarea afinităţii acestuia faţă de receptorii specifici la acţiunea antagoniştilor sau a blocatorilor receptorilor, la formarea anticorpilor contra receptorilor, ceea ce modifică afinitatea lor şi anihilează efectele mediatorului (de ex., în miastenie receptorii acetilcolinergici sunt blocaţi de anticorpi specifici ce determină dereglări în transmiterea neuro-musculară, până chiar şi blocul neuro-muscular). Receptorul postsinaptic poate fi blocat (ecranat) de către membrana deteriorată sau modificată sub influenţa proceselor patologice (potenţarea peroxidării lipidice în membrană).

Amplificarea efectului mediatorului are loc la mărirea afinităţii, sensitizarea receptorilor, mărirea numărului lor. De exemplu o deaferentare parţială a neuronilor sau a fibrelor musculare duce la mărirea numărului receptorilor postsinaptici.

Există substanţe farmacologice activatoare ale receptorilor postsinaptici (sinaptomimetice), care prin prin fixare pe receptorii postsinaptici mimează efectele transmiţătorilor fiziologici. Astfel, nicotina are efect colinomimetic pe receptorii muşchilor striaţi şi neuronilor vegetativi ganglionari, metacolina are efect colinomometic pe receptorii muşchilor netezi, cordului şi glandelor. Fenilefrina are efect noradrenalinomimetic pe alfa-receptorii noradrenalinici, iar izoproterenolul are efect noradrenalinomimetic pe beta-receptorii noradrenalinici.

Afectarea procesului inactivării mediatorului chimic

Diverşi agenţi blochează enzimele inactivatoare a mediatorului, încetinind sau făcând imposibilă disocierea complexului transmiţător-receptor, ceea ce prelungeşte acţiunea mediatorului şi efectul fizioogic al acestuia.

Astfel, antiacetilcolinesterazicele (ezerina, neostigmina, compuşii fosforo-organici) blochează reversibil colinesteraza şi prin aceasta descompunerea acetilcolinei. Antimonoaminoxidazele (pargilina, nialamida, tranilcipromina, iproniazida, izocarboxazida etc.) blochaează monoaminooxidaza, enzima inactivantă a NA, dopaminei şi serotoninei. Gabatransaminaza (GABAT; enzima inactivantă a AGAB) este blocată de către acidul valproic (dipropilacetic) şi de către vinil-AGAB. Datorită proprietăţii de a

creşte concentraţia AGAB în structurile cerebrale acidul valproic este utilizat cu succes ca medicament antiepileptic.

Dereglarea activităţii autoreceptorilor localizaţi pe butonul sinaptic, care are un rol reglator important de feed-back în procesul transmiterii transinaptice (în caz de elimenare excesivă a mediatorului, semnalele transmise de pe autoreceptori inhibă secreşia acestuia şi invers). Astfel, potenţarea efectului dopaminei (DA) pe DA–autoreceptori facilitează eliminarea dopaminei.

2. Dereglările funcţiei recepţiei senzitive. Tulburările sensibilităţii

Sensibilitatea reprezintă o caracteristică de bază a materiei vii, care permite o „echilibrare" activă a ei cu mediul înconjurător şi o adaptare cât mai adecvată la noile cerinţe. Prin senzaţie se subînţelege recunoaşterea conştientă a unui stimul ce acţionează asupra organismului. Senzaţia poate fi considerată ca un proces elementar; percepţia este un proces care reclamă compararea, diferenţierea şi integrarea câtorva senzaţii.

Sistemul nervos în ansamblu poate fi considerat ca fiind format dintr-un sistem de „intrare" (input) a informaţiei, reprezentat de către *receptorii senzoriali*, un sistem de „transmitere" reprezentat prin fibrele nervoase, un sistem de „prelucrare"(complexele neuronale din sistemul nervos periferic şi central) şi un sistem de „ieşire" (output) şi distribuţie a mesajului spre organele efectoare.

Înformaţiile referitoare la mediul ambiant SNC le recepţionează prin intermediul organelor de simţ (analizatorilor), specializate în perceperea şi prelucrarea excitaţiilor, precum şi formarea senzaţiilor.

Structura analizatorului include:

-porţiunea periferică alcătuită din receptori, care intră în contact direct cu agentul excitator;

-calea de conducere a excitaţiei de la periferie spre scoarţa cerebrală;

-veriga centrală reprezentată de o zonă de proiecţie a impulsurilor nervoase în scoarţa cerebrală.

Elementele morfo - funcţionale ale analizatorului sunt:

1) receptorul; 2) primul neuron senzitiv situat în afara SNC (de regulă în ganglii); 3) al doilea neuron situat în măduva spinării, bulbul rahidian sau mezencefal; 4) al treilea neuron situat în talamus sau în corpul genuculat; 5) al patrulea neuron se găseşte în scoarţa cerebrală.

Receptorii sunt celule nervoase specializate sau structuri celulare aneurale, care transformă informaţia conţinută în diverşi stimuli ai mediului în impulsuri nervoase, codificate în frecvenţă. Proprietatea de a traduce diverşi stimuli în impulsuri nervoase este comună tuturor neuronilor, dar receptorii sunt activaţi de modificări specifice, cu alte cuvinte, ei descarcă impulsurile nervoase la intensităţi-prag mai mici ale stimulilor adecvaţi. (Ca şi orice neuron, receptorii pot descărca impulsuri şi la stimuli neadecvaţi, însă numai în cazul dacă intensitatea acestora este excesiv de mare).

În funcţie de localizare şi natura excitantului, receptorii pot fi clasificaţi în extero-, proprio-, interoceptori.

Exteroceptorii reprezintă structuri specializate, şi includ mecanoreceptorii, care percep contactul, durerea, poziţia corpului, sunetul, fotoreceptorii, care informează asupra cantităţii de lumină şi a culorilor; chemoreceptorii, care percep compoziţia chimică a mediilor şi termoreceptori.

Proprioceptorii fac parte exclusiv din clasa mecanoreceptorilor şi se implică în reglarea funcţiilor motorii ale organismului, semnalizând velocitatea, tensiunea şi gradul de scurtare a muşchului.

Interoceptorii (visceroceptorii) sunt specifici doar pentru sistemului nervos vegetativ, având proprietatea de a iniţia procese generatoare de senzaţii specifice, cât si de a regla funcţiile vegetative ale organismului.

Nociceptorii detectează stimulii potenţial nocivi ce pot provoca modificări frave biochimice, funcţionale sau morfologice în ţesutul respectiv (nociceptori mecanosenzitivi, termosenzitivi, chemosenzitivi).

Activitatea de răspuns a receptorului la acţiunea stimulentului asupra receptorului include depolarizarea membranei receptorului, apariţia şi dezvoltarea potenţialului receptor, apariţia curenţilor generatori, care răspândindu-se spre partea centrală a receptorului, provoacă potenţialul generator.

Căile de conducere a sensibilităţii senzitivo-senzoriale. Potenţialele de acţiune senzitivo-senzoriale sunt preluate de la nivelul receptorilor de către dendritele primului neuron senzitiv, situat, de obicei, în afara axului cerebro-spinal.

Neuronii senzitivi constituie „ calea finală comună", care transmite în SNC informaţia sub forma unor potenţiale de acţiune (impulsuri nervoase). Axonii neuronilor senzitivi extranevraxiali, cu sediul fie în ganglionii spinali de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali sau în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni pătrund în nevrax. Cea mai mare parte a fibrelor groase (A-beta) intră în cordonul posterior, formând *sistemul cordoanelor posterioare.* Fibrele senzitive mai subţiri (A-delta şi C) ca, de altfel, şi colateralele fibrelor groase fac sinapsa cu deutoneuronul din cornul posterior, iar axonii acestor neuroni dau naştere căilor *spino-talamice antero-laterale.*

Pe calea sistemului cordoanelor posterioare, prin fasciculele ascendente ale lui **Goll** şi **Burdach** se transmit doar informaţii mecano-receptive, pe când sistemul spino-talamic transmite un evantai larg de informaţii somestezice (tact difuz, cald, rece, durere). Prin cordoanele posterioare informaţia se propagă spre bulbul rahidian unde este localizat al doilea neuron senzitiv, axonul căruia, după ce se încrucişează la scurtă distanţă de la emergenţă, se îndreaptă spre talamus pe calea lemniscului median, terminându-se în nucleul ventro-bazal. Astfel, al treilea neuron al căilor exteroceptive se află în complexul ventro-bazal al talamusului, iar axonul său proiectează în cortexul somato-senzitiv ipsilateral.

Segmentul final al *sistemului cordoanelor posterioare* este situat în lobul parietal (*sulcus centralis)*, în aşa numitele *arii somato-senzitive primară* şi *secundară.*

Sistemul cordoanelor posterioare conduce sensibilitatea proprioceptivă şi tactilă bine discriminată (epicritică), care necesită o evaluare şi localizare precisă, precum şi o interesare mai redusă a afectivităţii.

Sistemul cordoanelor antero-laterale sau tractul spino-talamic, conduce semnale care nu reclamă o localizare precisă şi nici viteză mare de conducere. Pe aceste căi sunt conduse: informaţiile nociceptive, excitaţiile termice, senzaţiile de contact brusc, presiune, prurit şi cele sexuale.

Calea spino-talamică este constituită din trei neuroni. Protoneuronul este localizat în ganglionul spinal, anexat rădăcinii posterioare. Axonul scurt pătrunde în coarnele posterioare şi face sinapsa cu deutoneuronul mai ales în substanţa gelatinoasă, situată în vârful coarnelor posterioare, unde emit colaterale şi fibrele nervoase ale fasciculelor Coll şi Burdach. Fibrele celui de al doilea neuron, după ce se încrucişează formează fasciculele spino-talamic lateral (dorsal) şi ventral. Cele două fascicule trec prin trunchiul cerebral, lateral faţă de lemniscul medial şi dau naştere la colaterale care ajung în formaţia reticulară mezencefalică. Prin colaterale sunt difuzate impulsuri ce contribuie la menţinerea stării de veghe a scoarţei cerebrale şi la păstrarea tonusului muscular.

Fasciculul spino-talamic se termină în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului lângă fasciculul Goll şi Burdach, precum şi în nucleii nespecifici ai liniei mediane şi în nucleii intralaminari. Prelungirile corticale ale celui de al treilea neuron talamic ajung în girusul postcentral (parietala ascendentă).

Sensibilitatea interoceptivă este asigurată de receptorii viscerali şi căile senzitive vegetative *spino-reticulo-talamo-corticale.* Calea aferentă vegetativă urcă de-a lungul substanţei cenuşii periependimice, traversând releele polineuronale ale acesteia, până în formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral de unde ajunge la nucleii reticulaţi talamici şi proectează difuz mesajele interoceptive pe intreaga suprafaţă a scoarţei cerebrale.

Informaţiile kinestezice de dublă origine (articulară şi musculo-tendinoasă) sunt propagate de-a lungul axului cerebrospinal pe două căi: *calea lemniscală rapidă* a sensibilităţii superficiale tactile şi profunde proprioceptive conştiente şi *calea extralemniscală lentă* a sensibilităţii proprioceptive inconştiente.

Prin eferenţele sale extrapiramidale subcorticale şi corticale, informaţiile miokinetice sunt preluate de sisteme reglatoare ale activităţii tonice musculare, ajungând în zona de proiecţie corticală precentrală datorită vitezei mari de conducere, odată cu sensibilitatea proprioreceptivă conştientă.

Structura specifică prin care se realizează orice legătură integrativă nervoasă este *arcul reflex*, iar actul integrator respectiv este numit *act reflex* sau pur şi simplu *reflex.*

Clasificarea sensibilităţii.

Ca tipuri de sensibilitate este descrisă *sensibilitatea generală (somestezică)*, care caracterizează toate structurile corpului omenesc şi *sensibilitatea specifică*, care corelează cu activitatea anumitor organe (vedere, auz, gust, miros).

Sensibilitatea generală include:

-sensibilitatea *exteroceptivă* (superficială) care are receptori situaţi în ţesuturi şi mucoasele superficiale şi care include sensibilitatea tactilă, termică şi dureroasă;

-sensibilitatea *proprioceptivă* (profundă) cu receptorii în articulaţii, tendoane, muşchi şi care include sensibilitatea artokinetică, barestezică şi vibratorie;

-sensibilitatea *interoceptivă* (viscerală), iniţiată în receptorii viscerali.

Mai există încă o clasificare a sensibilităţii după Head, care utilizează trei criterii şi anume: criteriul fiziologic, biologic şi anatomic. Conform acestei clasificări deosebim:

-sensibilitatea *protopatică*, veche din punct de vedere filogenetic, prin care se transmit aferenţele dureroase, termice, tactile nediscriminate având un amplu ecou afectiv;

-sensibilitatea *epicritică,* nouă din punct de vedere filogenetic, care se referă la sensibilitatea tactilă (include sensibilitatea elementară şi discriminarea tactilă), sensibilitatea artrokinetică (include statestezia sau poziţia şi kinestezia sau deplasarea în spaţiu a unui segment corporal), sensibilitatea vibratorie şi sensibilitatea barestezică.

Etiologia şi patogenia dereglărilor sensibilităţi.

Din factorii etiologici fac parte f*actorii exogeni* (mecanici, fizici, chimici, antigenici, biologici, psihogeni) şi f*actorii endogeni* (dereglări hemocirculatorii, respiratorii, hipoxici, tumori, dishomeostazii metabolice, malformaţii congenitale).

În *patogenia* dereglărilor sensibilităţi somato-senzoriale sunt recunoscute trei mecanisme de bază corespunzătoare nivelului organizării analizatorului: mecanismul receptoral, al căilor de conducere şi cel central.

Mecanismul receptoral este determinat de perturbările caracteristicilor pragale, precum şi a numărului şi densităţii repartizării receptorilor. Excitarea receptorilor depinde de caracterul şi durata acţiunii excitantului, care determină posibilitatea adaptării lor şi, prin urmare, micşorarea sensibilităţii.

Dereglări somato-senzoriale, determinate de micşorarea numărului sau (şi) a sensibilităţii receptorilor (desensitizare), sau mărirea sensibilităţii acestora (sensitizare) survin în cazul perturbării intensităţii proceselor de sinteză sau destrucţie a receptorilor.

Mecanismul căilor de conducere este determinat de afecţiunile la diferit nivel al căilor de transmitere a recepţiei somato-senzitive, incluzând nervii periferici, rădăcinile posterioare, măduva spinării.

Pierderea sensibilităţii prin întreruperea unui nerv periferic sau a unei rădăcini posterioare afectează toate tipurilr de sensibilitate.

În tabesul dorsal, care reprezintă o fibroză sifilitică a rădăcinilor posterioare, are loc compresia rădăcinii, sunt distruse în primul rând fibrele mielinice şi se instalează o scleroză a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării întâlnite şi în anemia pernicioasă. Tabesul scoate din funcţie sensibilitatea profundă conştientă, dispar reflexele osteotendinoase, muşchii devin hipotonici. Fiind compromisă şi sensibilitatea tactilă bine discriminată, bolnavii nu pot detecta direcţia şi viteza de deplasare a unui stimul pe suprafaţa tegumentară. Sensibilitatea termică şi dureroasă se păstrează, devine chiar exagerată, deseori cu apariţia de dureri spontane.

Degenerarea cordoanelor dorsale survine şi în diabetul zaharat netratat, precum şi în anemia pernicioasă. Pierderea progresivă a percepţiei stimulului vibrator constituie un semn precoce al degenerării.

Căile dorsale pot fi întrerupte şi în urma compresiunilor tumorale.

Dispariţia sensibilităţii dureroase, termice, tactile nediscriminate şi păstrarea celei profunde conştiente se constată în *siringomielie,* boala în care se formează cavităţi în interiorul coarnelor dorsale, ce se întind în direcţie ventrală şi distrug fasciculele spino-talamice.

O tulburare a sensibilităţii se produce şi în *hemisecţionarea măduve*i *spinării,* apărută accidental. Sub nivelul leziunii ipsilateral se instalează o paralizie musculară, fiind abolită şi sensibilitatea profundă conştientă, iar de

partea opusă lipseşte sensibilitatea tactilă nediscriminată, termică şi dureroasă. Fenomenele descrise alcătuiesc *sindromul lui Brown Sequart.*

*Mecanismul central*_ al dereglărilor de sensibilitate este determinat de afectarea structurilor corespunzătoare ale talamusului şi al scoarţei cerebrale.

Afecţiunea *talamusului* se manifestă prin abolirea sau diminuarea tuturor tipurilot de sensibilitate (hemianestezie). În urma pierderii sensibilităţii proprioceptive survine *ataxia senzitivă contralaterală.* Sunt tipice şi *durerile talamice* desemnate în jumătatea corpului opusă locului afecţiunii.

Afecţiunile *scoarţei cerebrale* provoacă diminuarea sau abolirea tuturor tipurilor de sensibilitate în partea contralaterală a corpului. *Sindromul senzitiv cortical* (parietal) este caracterizat prin tulburări care interesează îndeosebi "sensibilitatea sintetică şi discriminatorie" de partea contralaterală, bolnavii fiind incapabili de a recunoaşte prin tact obiectele (*astenognozie)* sau a discrimina două excitaţii simultane în puncte situate simetric în ambele jumătăţi ale corpului.

Lezarea *circumvoluţiunii postcentrale a cortexului cerebral* la maimuţe provoacă tulburări senzitive pe partea contralaterală a corpului. La om afecţiunea izolată a circumvoluţiei postcentrale se înregistrează foarte rar. De exemplu, chirurgii uneori înlătură o parte din această circumvoluţie pentru a trata epilepsia de origine corticală. În acest caz se pierde sesizarea poziţiei membrelor în spaţiu, capacitatea de a determina prin pipăit forma obiectelor, dimensiunile şi masa lor, caracterul suprafeţei (netedă sau nu, etc.), se pierde sensibilitatea discriminativă.

Lezarea lobului parietal al encefalului, care exercită funcţiile integrative de ordin suprem a sensibilităţii şi asigură perceperea conştientă a lumii înconjurătoare şi capacitatea de a se orienta în mediu, conduce la dezvoltarea unui complex de tulburări numit *amorfosinteză.* La om (dreptaci) amorfosinteza apare după extirparea cortexului emisferei drepte a encefalului. În acest caz se pierde închipuirea despre amplasarea spaţială a părţilor corpului de pe jumătatea opusă. Omul nu e în stare să îmbrace hainele sau să le aranjeze în partea stângă, nu poate bărbieri jumătatea stângă a feţei sau să-şi pieptene coafura în partea stângă. Mai mult ca atât, el poate să nege prezenţa jumătăţii stângi a corpului şi să nu observe unele procese în această regiune, de exemplu, hemiplegia însoţitoare, păstrând totodată capacitatea de a cunoaşte părţile corpului şi de a le numi.

În cazul afectării lobului parietal din partea stânga (adică în emisfera dominantă), la amorfosinteză se adaugă *agnozia* – incapacitatea de a recunoaşte părţile corpului, obiectele, imaginile lor şi amplasarea spaţială.

Tipurile de dereglări de sensibilitate.

Modificarea *pragului de recepţie* conduce la diferite dereglări de sensibilitate:

-*hiperestezia* - reprezintă amplificarea sensibilităţii şi se întâlneşte doar în cauzalgie sau în unele sindroame talamice, în care toate modalităţile senzitive se integrează în mod exagerat în durere;

-*hipoestezia* – reprezintă scăderea sensibilităţii cutanate la stimuli specifici (presiunea, atingerea uşoară, căldura sau frigul);

-*anestezia* – absenţa totală a sensibilităţii cutanate la aceiaşi stimuli şi în plus la înţepătură;

-*hipoalgezia*- pierderea percepţiei dureroase;

-*hiperalgezia* – reprezintă un răspuns exagerat la un stimul dureros;

-*alodinia* -descrie situaţia în care un stimul ordinar nedureros este perceput ca cel dureros, chiar atroce.

-*hiperpatia* – reprezintă micşorarea pragului de recepţie;

-*dizestezia* -perceperea excitaţiilor de căldură printr-o senzaţie de rece şi invers;

-*poliestezia*- o singură senzaţie algică înglobează multiple senzaţii – excitaţii;

-*parestezia* – senzaţii anormale, percepute sub forma de amorţeli, înţepături, furnicături etc.;

-*algia talamică* – o durere cu un caracter special, spontană, însoţită de hiperpatie, ce se intensifică la orice excitaţie în gumătatea corpului opusă leziunii;

-*algia fantomă* – durere în membrele amputate, ce survin în legătură cu excitarea talamusului optic;

-*cauzalgia*- dureri difuze vegetative fără a le cunoaşte cauza;

-*ahilognozia* – imposibilitatea de a recunoaşte caracteristicile materialului din care este constituit obiectul.

-*amorfognozia* – incapacitatea de a recunoaşte mărimea, forma şi caracteristicile spaţiale ale oiectului.

-*afazia tactilă*- incapacitatea de recunoaştere a obiectelor prin incapacitatea denumirii lor.

-*astereognozie congenitală* ("mână virgină")- reprezintă astereognozie prin inexperienţă, ca rezultat al unui defect perinatal al emisferei.

Tulburările sensibilităţii profunde provenind din fusurile musculare, tendoane şi articulaţii necesită o explicaţie specială. În mod normal, aceste aferente vehiculează sensibilitatea proprioceptivă (sensul de poziţie) şi conştiinţa, în orice clipă, a stării de contracţie musculară. Denervarea unui număr semnificativ din aceste structuri stă la originea tulburărilor de echilibru şi a dificultăţii efectuării mişcărilor fine ca şi instabilitatea mersului, ansamblul acestor simptoame constituind *ataxia senzitivă.*

În cazurile cele mai severe de dezaferentare atingând sensibilitatea profundă, pacientul nu poate să meargă, nu poate rămîne în ortostaţiune fără ajutor şi nici să se aşeze fără sprigin.

Sensibilitatea vibratorie se crede a fi condusă prin cordoanele posterioare.

În unele condiţii, datorită acţiunii specifice nocive a vibraţiilor, pragul pentru stimulii vibratori devine foarte scăzut, iar tulburarea se încadrează în *boala de vibraţie,* ce reprezintă una din numeroasele forme ale fenomenului Raynaud, denumită şi boala "degetelor albe".

Sub influenţa îndelungată a vibraţiilor se produce o supraexcitaţie a centrilor nervoşi (medulari şi supramedulari), urmată de alterări funcţionale vasculare, nervoase, organice. Manifestările clinice constau în paloarea zonelor interesate (cel mai frecvent degetele membrelor, urechile, nasul) însoţită de parestezii şi dureri, mialgii, nevralgii, s.a.). Se constată, deasemenea, exagerarea sensibilităţii dureroase şi termice, precum şi a celei tactile. Uneori sunt prezente şi tulburări trofice în segmentele afectate, leziuni osteoarticulare şi ale tendoanelor.

Tulburările *sensibilităţii termice* constau în diminuare până la abolirea acestei sensibilităţi.

Sensibilitatea tactilă poate fi exagerată (hiperestezie) sau diminuată (hipoestezie) şi se constată în cele mai diverse afecţiuni: s*indroamele senzitive radiculare*, caracterizate prin leziuni ale rădăcinii posterioare, s*indromul de cordon posterior (tabes)* caracterizat prin pierderea sensibilităţii epicritice a părţii lezate şi a sensibilităţii profunde (mioartrokinetice şi vibratoare), s*indromul de hemisecţiune medulară, care* desemnează tulburări discrete ale sensibilităţii tactile de partea opusă leziunii, *sindromul de secţiune completă medulară* ce determină o anestezie globală, inclusiv tactilă, s*indroamele senzitive ale truchiului cerebral*, în special cele cu leziuni bulbare mediane şi pedunculare, care se caracterizează prin tulburări de sensibilitate cu disociere de tip tabetic.

Pierderea sensibilităţii proprioceptive duce la ataxie senzitivă.

Compresia unui nerv periferic sau, în particular, a unei rădăcini dorsale, poate provoca parestezii şi durere în teritoriul de distribuţie a fibrelor senzitive. Durerea cu caracter de arsură poate proveni din leziuni ale tractului spinotalamic din măduva spinării şi trunchiul cerebral, iar durerea asemănătoare, şi chiar mai persistentă, cu disestezie, sau modificarea neplăcută a senzaţiei tactile la stimulare, provine din leziuni talamice. Durera din leziunile corticale este de obicei episodică şi prezintă un simptom al epilepsiei focale senzitive.

29.3. Dereglările funcţiei motorii ale sistemului nervos central

Mişcarea voluntară constituie produsul final al activităţii generate la nivelul structurilor de elaborare şi control ale SNC ca urmare a informaţiilor parveniter din mediu. Cu alte cuvinte, sistemul motor cortical traduce senzaţia, gândirea şi emoţia în mişcare.

Există un adevărat „sistem motor" segmentar şi suprasegmentar, organizat în mai multe etaje: etajul medular, etajul trunchiului cerebral şi etajul cortical. Acest sistem implică un ax longitudinal cerebro-spinal ce se întinde de la nivelul cortexului până la motoneuronul medular (*fasciculul piramidal*), care este influenţat de către circuitele colaterale (formaţia reticulară, nucleii extrapiramidali, cerebel şi fasciculele care conectează aceste structuri).

Axul cerebro-spinal se caracterizează prin sistemul său de conducere periferică senzitivo-motorie, ataşat structurilor receptoare (kinestezice) pe de o parte şi efectoare (musculare) pe de alta.

Sistemul motor segmentar efectuează reflexe spinale, care prezintă următoarele caracteristici esenţiale: caracter involuntar, necondiţionat, sunt rapide şi utilizează arcuri reflexe preformate, servind scopuri de protejare a organismului prin îndepărtarea de sursa de disconfort.

Centrii motori. Neuronii coarnelor anterioare deţin rolul *centrilor motori medulari,* la nivelul cărora se produce integrarea căilor motorii piramidale şi extrapiramidale. Morfologic şi funcţional aceşti neuroni se divizează în trei tipuri: *alfa, gamma şi celule Renchaw.*

Motoneuronii-α, amplasaţi în coarnele anterioare ale măduvei spinării, care suscită direct contracţiile muşchilor, transmiţând impulsuri la periferie prin calea spino-musculară, sunt excitaţi de impulsurile aferente vehiculate prin fibrele neuronilor senzitivi.

Funcţia motoneuronilor este reglată şi de numeroase impulsuri ce vin prin căile conductoare ale măduvei spinării de la diferite segmente ale trunchiului cerebral, cerebel, ganglionii bazali şi cortexul cerebral cu funcţie de control motor suprem.

Aceste mecanisme reglatorii exercită funcţii inhibitorii asupra motoneuronilor-α din măduva spinării prin controlul gradului de excitabilitate şi a numărului de neuroni excitaţi, prin includerea sistemului fusului motor cu influenţe piramidale şi extrapiramidale, reglat de către celulele *gamma*, cât şi prin mecanisme segmentare prin intermediul celulelor Renshaw, care local înfăptuiesc acţiune inhibitoare asupra motoneuronilor, fiind activate de impulsurile, care vin direct de la neuronii motori din coarnele anterioare prin intermediul mecanismului legăturii inverse (*feed-back*).

Aferenţele prin coarnele posterioare aduc impulsurile nervoase spre măduva spinării şi excită motoneuronii-α, care la rândul lor pot condiţiona contracţia tonică a fibrelor musculare extrafuzale. Pentru evitarea supraextinderii fibrelor musculare condiţionate de impulsurile ce vin de la neuronii motori α, receptorul Golgi din tendoanele muşchilor excitându-se transmite impulsuri de inhibiţie spre motoneuronii-α.

Astfel, *măduva spinării* îndeplineşte rol de centru reflex şi de integrare a aferenţelor somato-vegetative la nivelul căreia se includ majoritatea *arcurilor reflexe,* care constituie substratul material al desfăşurării actului reflex. Ea este sediul căii finale a sistemelor piramidale şi extrapiramidale conectate la reţeaua motorie periferică a neuronilor alfa şi gamma. Prin intermediul cuplului neuronal *alfa-gamma* este asigurată adaptarea continuă a tonusului bazal, postural şi de expresie, ce permite declanşarea, menţinerea şi finalizarea actelor motorii reflexe.

Paralel cu motoneuronii medulari coexistă şi *neuroni intercalari,* de asociaţie. Datorită modalităţilor de terminare a neuronilor senzitivi şi a existenţei în măduvă a neuronilor intercalari, reacţiile motorii medulare capătă anumite particularităţi:

a) impulsurile senzitive se pot propaga la mai multe metamere datorită ramificării în măduvă a axonilor protoneuronului, sau a neuronilor intercalari, ceea ce explică fenomenul de *divergenţă.* Tot în măduva spinării se descrie fenomenul de *convergenţă* (pe unul şi acelaşi motoneuron din coarnele anterioare fac sinapsa prelungirile mai multor neuroni);

b) uneori reacţia de răspuns este de durată mai lungă decât timpul aplicării stimulului, ce se datorează fenomenului de *postdescărcare* indus de către circuitele reverberante, în care informaţia circulă şi recirculă în sistem de lanţ încis.

Dintre reacţiile de răspuns motorii medulare fac parte reflexele *miostatice* şi de *flexiune.* Reflexele miostatice numite şi proprioceptive, sunt declanşate de întinderea musculară. Receptorii care iniţiază reflexele miostatice sunt fusurile neuromusculare şi corpusculii tendinoşi Golgi.

Reflexele de *flexiune* (exteroceptive) sau nociceptive sunt declanşate de stimulii dureroşi aplicaţi pe piele, ţesutul subcutanat şi muşchi. Spre deosebire de reflexele miostatice, cele de flexiune sunt multisinaptice.

Sistemul trunchiului cerebral constituie un centru prespinal de integrare al multiplelor semnale ce vin de la centrii superiori spre măduvă şi substanţa reticulară. Aici converg aferenţele şi eferenţele parvenite de la măduvă, cortex, ganglionii bazali şi cerebel. Acaest sistem este sediul multiplelor reflexe: de deglutiţie, masticator, de sugere, de clipire, cornean, oculo-cefalogir, pupilar, auditiv, postural, de redresare şi statokinetice. Prin conexiunile sale cu formaţia reticulară, trunchiul cerebral intervine în reactivitatea tonică posturală prin componentele sale activatoare şi inhibitoare legate, în acelaşi timp, de starea de „ veghe sau somn”.

Cerebelul este interconectat cu toate etagele, funcţionând ca un element coordonator sumator. Participă la diverse activităţi motorii: de postură şi echilibru, activitate tonică şi de coordonare a mişcărilor. Cerebelul deţine următoarele funcţii motorii:

- *de „amortizare”* (excită sau deprimă activitatea motorie a cortexului, adaptând astfel puterea, durata şi amplitudinea mişcărilor musculare în funcţie de actul care urmează să fie realizat);

- *de previziune* (se explică prin facultatea de a prevede poziţia diferitelor părţi ale corpului în fiecare moment al mişcării);

- *de echilibrare* (constă în menţinerea poziţiei verticale a corpului împotriva forţei de gravitaţie).

Spre deosebire de cortexul motor, care trimite mesaje directe la măduvă prin căi specializate ale sistemelor piramidal şi extrapiramidal, o particularitate specifică a intervenirii cerebelului în actul motor constă în formarea multiplelor conexiuni cu structurile intermediare, pe care le modulează (formaţia reticulară, cortexul cerebral etc).

Cortexul motor „prezidează” întreg sistemul motor, fiind sediul mişcărilor voluntare precise şi fine (motricitatea ideokinetică), cât şi a celor semivoluntare sau automate (reflexe şi posturale - motricitatea holocinetică). El îşi extinde teritoriul său de acţiune prin intermediul următoarelor tipuri de arii:

- *aria motricităţii voluntare* situate la nivelul lobului frontal ascendent şi lobului paracentral; constituie principala reprezentare motorie corticală şi se consideră practic ca originea principală a fasciculului piramidal. La nivelul ei se proiectează predominant partea opusă a corpului şi membrelor, cu excepţia extremităţii cefalice;

- *ariile motricităţii semivoluntare sau automate* (holocinetică) :

a) <u>secundară</u> – deţine conexiuni cu nucleii bazali şi formaţia reticulară mezencefalică, asigurând gestul voluntar precis;

b) suplimentară – intervine în motricitatea holocinetică legată de mişcările asociate ale muşchilor trunchiului, ai membrelor. Prin intermediul mecanismelor independente de cortexul motor primar, contribuie şi la activitatea motorie contrlaterală;

c) inhibitorie - este antrenată în conexiunile cu nucleii bazali şi ai formaţiei reticulare talamice în întreţinerea inhibiţiei motorii, care are drept scop moderarea mişcărilor;

d) oculomotorie - este responsabilă de mişcările conjugate ale capului şi ochilor.

- *ariile de coordonare cortico-cerebeloase* reprezintă originea fasciculelor frontal şi temporo-pontic, implicate în coordonarea dinamică a activităţii motorii;

e) *ariile psihomotorii* sunt situate în regiunea prefrontală şi includ principalii centri ai elaborării mişcării, constituind totodată mediul fenomenelor de „praxie”, legate de elaborarea unor anumite activităţi motorii ca „ vorbirea” şi „scrierea”.

Căile motorii de conducere al analizatorului motor.

Tractul piramidal (fasciculul descendent cortico-spinal) îşi are originea în scoarţă şi se termină în măduvă, învecinându-se cu *tractul cortico-bulbar*, care stabileşte interrelaţia cortexului motor cu motoneuronii nervilor cranieni.

Tractul piramidal în totalitate este o cale neomogenă, ce formează un sistem de conducere rapidă atât a mesagelor voluntare (ideokinetice), cât şi a celor automate (holokinetice). Majoritatea fibrelor piramidale sunt conectate la motoneuronii medulari (*alfa* şi *gamma*) prin intermediul unor neuroni intercalari, influenţând, de regulă, musculatura proximală a membrelor.

Fibrele tractului piramidal de la nivelul capsulei interne trec succesiv prin pedunculul cerebral ipsilateral, ajung la nivelul bulbului, unde produc *decusaţia piramidală* şi trec, în marea sa majoritate, de cealaltă parte a măduvei formând *tractul cortico-spinal lateral.* Un număr neînsemnat de fibre piramidale, rămânând ipsilaterale, coboară anterior prin măduvă, formând *tractul corticospinal anterior sau piramidal direct*. Doar o mică parte din fibrele piramidale se termină direct pe motoneuronii spinali, cele mai multe terminându-se la distanţă de coarnele anterioare şi necesitând interpoziţia cel putin a unui

neuron intercalar între tractul cortico-spinal şi motoneuronii efectori *alfa* şi *gamma*, ce permite transformarea radicală a mesagelor trimise de centrii motori.

Prin calea *cortico-spinală* neuronul motor central (cortical) transmite mesaje neuronului motor periferic (medular), presupunându-se că, la rândul său, neuronul motor central primeşte informaţii de la alţi centri corticali şi subcorticali.

Calea extrapiramidală reprezintă o cale motorie secundară, care asigură, reglează şi deţine controlul asupra tonusului postural bazal, atitudinile automate, mişcările semivoluntare, mişcările automate şi asociate cu mersul, vorbirea, scrisul etc. Acest sistem se implică şi în inhibiţia mişcărilor involuntare.

La sistemul extrapiramidal aparţin mai multe formaţiuni ale encefalului, începând cu diferite regiuni ale scoarţei cerebrale, care participă la organizarea mişcărilor, dar fibrele motorii ale cărora nu intră în componenţa căilor piramidale.

Fibrele descendente provenite din ariile corticale respective formează un ansamblu de căi, ce descind spre măduvă nu direct, ci făcând o serie de relee la diferite niveluri: subcortical, în corpii striaţi – principalul sediu de releu al sistemului motor extrapiramidal.

Corpii striaţi (ganglionii bazali) constitue „cheia" sistemului extrapiramidal şi sunt reprezentaţi de *nn. caudat putamen, globul palidus şi claustrum*. Dintre conexiunile cele mai importante ale ganglionilor bazali un rol important îl deţin cele *strio-corticale*, ce se fac fie prin intermediul talamusului, fie pe căi directe ce unesc ariile corticale cu corpii striaţi şi centrii subtalamici *fasciculul parapiramidal sau cortico-strio-palido-cortical.*

Există şi un releu diencefalo-mezencefalic al sistemului extrapiramidal, format din *corpul Liys*, care primeşte aferenţe de la scoarţă şi corpul striat şi trimite eferenţe la nucleul roşu, *locus niger* şi măduvă.

Releul protuberenţial al sistemului extrapiramidal este format din nn. *Bechterew* şi *Deiters*, de la care pleacă fasciculul vestibulo-spinal direct, iar releul bulbar este constituit din oliva bulbară, de la care pleacă fasciculul olivo-spinal.

Dintre tracturile descendente medulare cele mai importante sunt:

-*tractul rubro-spinal* excitarea căruia produce facilitarea motoneuronilor *alfa* şi *gamma* ai musculaturii flexoare, în special din porţiunea distală a membrelor, concomitent cu inhibarea extensorilor sau a muschilor antigravitaţionali;

- *tractul vestibulo-spinal* este format din axonii neuronilor nucleilor vestibulari de la nivelul trunchiului cerebral, care coboară spre măduvă;

- *tractul reticulo-spinal* are originea în nucleii reticulari din punte, de unde coboară ipsilateral în porţiunea ventrală a măduvei spinării, excitând musculatura extensoare.

Realizând un efect integru şi dinamic, sistemele piramidal şi extrapiramidal funcţionează într-o strînsă legătură unul cu altul, fiind ambele influenţate de către formaţiunea reticulară. Astfel, actul motor poate fi privit ca o funcţie complexă integră.

Dereglările funcţiei motorii.

Dereglările motilităţii, de regulă, sunt datorate unor iritaţii sau leziuni ale structurilor implicate în actul motor, realizând clinic sindroame *hipokinetice, hiperkinetice* şi *diskinetice.*

Leziunile corticale foarte strict limitate pot rezulta o disociaţie a mişcărilor voluntare şi celor automate - mişcările voluntare sunt abolite, în timp ce cele automate şi reflexe se păstrează. E posibilă şi situaţia inversă, caracterizată prin pierderea mişcărilor automate şi păstrarea celor voluntare şi reflexe. În sfârşit, se descriu situaţii, în care mişcările voluntare şi automate sunt păstrate, fiind abolite doar cele reflexe (*ataxii, tabes etc)*.

Dereglările funcţiei locomotorii întâlnite în practică sunt de ordin cantitativ şi caliatativ.

Dereglările motorii cantitative includ insuficienţa piramidală, pareza şi paralizia (plegia).

În cazul *insuficienţii piramidale* subiectul prezintă acuze motorii, deşi obiectiv se atestă implicarea sistemului neuromotor.

Pareza este o diminuare a funcţiilor motorii.

Paralizia (*plegia)* este o imobilizare sau pierdere totală a funcţiei motorii în segmentul corpului afectat. Paralizia unui singur membru poartă denumirea de *monoplegie,* în jumătate de corp – *hemiplegie,* paralizia în extremităţile inferioare – *paraplegie*, în extremităţile superioare - *diplegie*, iar implicarea tuturor membrelor - *tetraplegie*.

Dereglările calitative ale funcţiei motorii sunt reprezentate prin *paralizia spastică* (centrală) şi cea *flască* (periferică).

Paralizia spastică se instalează la afectarea motoneuronilor centrali corticali frontali, a căilor cortico-spinale sau cortico-nucleare în cazul paraliziilor de nervi cranieni. Ea include o creştere a tonusului muscular (*hipertonus muscular*), amplificarea reflexelor osteotendinoase (*hiperreflexie*), un şir de *reflexe patologice* şi alte manifestări.

Paralizia flască se datorează afectării motoneuronilor-α din coarnele anterioare ale măduvei spinării sau căilor spino-musculare şi constă din scăderea tonusului muscular *(hipotonie musculară),* diminuarea reflexelor *(hiporeflexie), fasciculaţii* şi *fibrilaţii* musculare, cât şi din fenomene electrofiziologice – *reacţia de degenerescenţă*. În normă anod-contracţia muşchilor este mai mare decât catod-contracţia, pe când în reacţia de degenerescenţă nervoasă ele se egalează sau chiar se inversează.

Sindroame hipokinetice sau akinetice

Hipokinezia poate rezulta din leziunea neuronilor motori medulari (periferici) sau a celor corticali (centrali), realizând clinic respectiv sindromul de neuron motor periferic şi sindromul de neuron motor central.

1. Sindromul de neuron motor periferic se caracterizează prin:

- tulburări ale motilităţii active în grade diferite (de la pareze la paralizii), interesând rădăcina, nervul, plexul sau segmentul medular (în cazul nervilor cranieni - segmentul trunchiului nervos respectgiv);

dispariţia motilitîţii automate (involuntare) şi a celei reflexe;

hipotonie musculară (în grade diferite şi în funcţie de nivelul leziunii);

- atrofie musculară urmată ulterior de scleroză, ce poate fixa membrele într-o poziţie anormală („(contractură) retracţie musculară”);

- apariţia contracţiilor spontane, involuntare ale unor fibre musculare (fibrilaţii) sau ale unor grupe de fibre musculare (fasciculaţii).

2. Sindromul de neuron motor central prezintă patologia neuronilor tractului cortico-bulbar şi cortico-spinal. Factorii etiologici sunt variaţi: ischemia cerebrală, bolile demielinizante diseminate de tipul sclerozei multiple, leziunile medulare compresive sau traumatice, deficienţele de cianocobolamină, tumorile şi traumatismele cranio-cerebrale etc. În aceste cazuri se produce distrugerea neuronilor corticali sau a unor porţiuni ale tractului piramidal, blocând transmiterea impulsurilor de la nivelul cortexului motor spre neuronul motor periferic.

Sindromul de neuron motor central se caracterizează prin două grupe de efecte.

1. Efecte datorate absenţei funcţiei normale a sistemului piramidal:

-tulburarea motilităţii active, manifestată prin *pareză* sau *paralizie,* cu diminuarea sau abolirea mişcărilor voluntare, interesând frecvent jumătatea contralaterală a corpului (*hemipareză* sau *hemiplegie),* membrele inferioare (*parapareză* sau *paraplegie)*. Tulburările motilităţii în acest caz sunt mai extinse, mai exprimate distal, interesează mai puţin musculatura axială (gât, torace, abdomen), se răsfrâng doar asupra mişcărilor voluntare.

- pierderea reflexelor cutanate;

2. Efecte determinate de activarea unor activităţi în mod normal inhibate de către sistemul piramidal:

- hiperreflectivitate osteotendinoasă;
- hipertonie musculară (spasticitate piramidală);
- postură anormală a bolnavului;
- mişcări involuntare,manifestări ale reflexelor posturale;

prezenţa semnului *Babinski;*

clonusul piciorului şi al rotilei.

Sindroame hiperkinetice

Hiperkinezia este starea determinată de abolirea funcţiei normale a structurilor extrapiramidale şi caracterizată prin creşterea tonusului muscular, reflexe posturale exagerate şi prin semne de eliberare a unor activităţi, în mod normal inhibate de structurile extrapiramidale - mişcări involuntare care apar în repaus, sau în timpul activităţii musculare şi dispar obişnuit în somn.

Hiperkineziile se manifestă clinic prin convulsii, tremurături, fasciculaţii, mişcări coreice, atetotice, hemibalice, mioclonice, miokinetice, ticuri etc.

Convulsiile reprezintă mişcări involuntare, contracţii musculare bruşte (paroxistice), neregulate şi variabile, care determină deplasări ale diferitor segmente ale corpului. Ele sunt determinate de excitaţii intense şi bruşte a neuronilor cortexului motor transmise prin tractul piramidal.

Convulsiile se grupează în:

- tonice - constau în contracţii violente, persistente, ce conferă imobilitate şi rigiditate segmentului de corp interesat sau chiar întregului corp (se întâlnesc în tetanos, intoxicaţie stricninică, şi în prima fază a crizei epileptice);

- clonice – reprezintă mişcări scurte, ritmice, bruşte ale unor grupe musculare sau ale întregii musculaturi a corpului, separate prin scurte intervale de relaxare musculară (se întâlnesc în eclampsie, uremie, hipoglicemie, encefalite, în faza a doua a crizei epileptice etc).

Convulsiile reprezintă sindromul de bază al epilepsiei. În faza tonică a accesului epileptic picioarele bolnavului sunt puternic extinse, iar mâinile în flexie. Rigiditatea parţial aminteşte pe cea în cazul decerebrării. Apoi urmează faza clonică, care se manifestă prin contracţii involuntare, întrerupte ale muşchilor membrelor, alternate de relaxare.

La baza accesului epileptic stă sincronizarea excesivă a descărcărilor în neuronii cortexului. Electroencefalograma înregistrată în timpul accesului convulsiv, e alcătuita din descărcări rapide cu o mare amplitudine, ce se succed ritmic una după alta şi se răspândesc pe larg prin cortex. O astfel de sincronizare patologica antrenează în această activitate amplificată o mulţime

de neuroni, din care cauză aceştia încetează de a îndeplini funcţiile diferenţiate, specifice lor.

Cauza dezvoltării accesului convulsiv poate fi tumoarea sau cicatricea, localizate în zona motorie sau senzorială a cortexului. În unele cazuri la sincronizarea descărcărilor patologice poate participa şi talamusul. Se ştie că nucleii nespecifici ai talamusului în normă sincronizează descărcările celulelor cortexului cerebral, ce şi condiţionează ritmul specific al electroencefalogramei. Probabil, activitatea sporită a acestor nuclee, legată de apariţia în ei a generatorilor de excitaţie patologic amplificată, poate fi însoţită de descărcări convulsive în cortex.

Tremurăturile - reprezintă mişcări involuntare rapide, stereotipe, sub forma unor oscilaţii ritmice, de mică amplitudine, ce determină deplasări uşoare ale segmentelor corpului (de obicei ale extremităţilor) de o parte şi de alta a poziţiei de repaus.

Ele se divizează în:

- statice, care apar în repaus, kinetice, care apar în timpul mişcărilor voluntare şi stato-kinetice);
- fiziologice (apar în stări emoţionale, la frig, după eforturi intense, în senilitate etc);
- patologice (apar ca simptom important în cadrul unor afecţiuni neurologice, endocrine, infecţioase sau al unor intoxocaţii). Din această grupă un rol important îi revine s*indromului Parkinsonian.*

Sindromul Parkinson reprezintă cel mai comun sindrom extrapiramidal, şi se datorează lezării ganglionilor bazali, parvenite ca consecinţă a celor mai diverse cauze (infecţii, dereglări vasculare, intoxicaţii, traume, tumori, perturbări degenerative etc). Manifestările principale ale acestui sindrom sunt determinate de modificările concentraţiei mediatorilor chimici (acetilcolină şi dopamina).

29.4. Dereglările recepţiei nocigene şi funcţiei sistemului nociceptiv-antinociceptiv

29.4.1. Durerea

Noţiunea de durere cuprinde atât senzaţia specifică subiectivă de durere cât şi reacţia organismului, care include aspectul emoţional, reacţiile vegetative, modificările funcţiilor organelor interne, reflexele locomotorii necondiţionate şi sforţări voluntare, îndreptate la înlăturarea factorului algezic.

Astfel, durerea poate fi definită ca o senzaţie neplăcută, provocată de procese care alterează sau care sunt capabile să altereze structurile organismului percepută ca având originea într-o anumită regiune a corpului.

Durerea este o formă particulară a sensibilităţii, determinată de factorii agresivi, numiţi *algogeni* sau dolorigeni. Ea reprezintă un fenomen psihofiziologic complex, care se conturează în cadrul dezvoltării ontogenetice, la început sub forma durerii elementare, fizice, apoi sub forma complexă, afectiv-emoţională a durerii psihice.

Durerea reprezintă un mecanism de protecţie al organismului, jucând rol de semnal de alarmă, iniţiind reacţii de evitare a agresiunii cauzale sau impunând imobilitatea segmentului lezat, pentru a favoriza vindecarea. Durerea induce mobilizarea organismului la lupta împotriva agentului patogen: activarea fagocitozei şi a proliferării tisulare, diminuarea funcţiei organului afectat sau a organismului în general.

În unele cazuri, însă, sensibilitatea dureroasă generează un şir de manifestări, care în funcţie de intensitatea şi durata excitantului nociceptiv, poate periclita starea de sănătate. Aceasta este determinată de suprasolicitarea neuro-endocrino-metabolică, care poate ajunge până la epuizare, tulburări umorale şi leziuni tisulare.

Durerea se caracterizează nu numai prin senzaiţii subiective, dar şi prin modificarea funcţiilor diferitor organe şi sisteme: intensificarea respiraţiei, creşterea tensiunii arteriale, tahicardie, hiperglicemie etc. Aceasta se explică prin lansarea reflexă în sânge a adrenalinei şi activizarea formaţiei reticulare, sistemului hipotalamo-hipofizaro-suprarenal, cu alte cuvinte, se constată toţi componenţii endocrini ai stresului, astfel încât o excitare algezică excesivă poate provoca chiar şi şoc.

Prin caracterul neadecvat sau exagerat, durerea se poate transforma în suferinţă, adică „boală în boală”. Astfel, în prima instanţă durerea reprezintă un apel imperativ pentru protecţie, în cea de-a doua – reflectă suferinţă.

Există mai multe criterii de clasificare a durerii.

Conform semnificaţei biologice, durerea se împarte în fiziologică şi patologică.

Durerea fiziologică reprezintă senzaţie trecătoare ca răspuns la acţiunea asupra structurilor organismului a factorilor lezanţi de o intensitate suficientă pentru a pune în pericol integritatea tisulară. Durerea fiziologică iniţiată din structurile somatice este mediată de sistemul nervos nociceptiv.

Durerea patologică este provocată de leziuni directe ale sistemului nervos central şi nemijlocit iniţiată din sistemul nervos nociceptiv. Ea se caracterizează prin următoarele trăsături:

a) apare în lipsa oricărui stimul aparent – durere spontană;
b) răspunsul la stimulii supraliminari este exagerat: hiperpatie-hiperalgezie;
c) pragul de declanşare a durerii este scăzut: alodonie;
d) durerea se răspândeşte de la sediul inflamaţiei (leziunii) la zone adiacente: durere raportată;
e) există o interacţiune patologică între sistemele simpatic şi somatosenzitiv: distrofie simpatică, durere menţinută prin intermediul sistemului nervos vegetativ.

Durerea patologică este generată de acelaşi sistem nociceptiv, dar în condiţii de patologie, ceea ce-i conferă noi particularităţi, determinate de dezintegrarea proceselor care realizează durerea fiziologică, transformând-o într-un proces patologic.

Durerea patologică determină apariţia dereglărilor morfo-funcţionale în organe, distrofii tisulare, dereglări ale reacţiilor vegetative, ale sistemelor endocrin, imun, precum şi a sferei psihoemoţionale şi a comportamentului.

Durerea patologică se împarte în periferică şi centrală. Durerea patologică de origine *periferică* survine la excitarea cronică a nocireceptorilor, la alterarea fibrelor nociceptive, a rădăcinilor posterioare şi a ganglionilor spinali. Structurile enumerate devin focare de stimulare nociceptivă intensivă. Durerea patologică de origine *centrală* este determinată de hiperactivarea neuronilor algogeni spinali şi supraspinali. În acest caz se formează constelaţii de neuroni, ce joacă rol de “generatori ai excitaciei patologice”, care şi generează durerea.

Conform caraterului diferit de percepţie şi transmitere a stimulilor algogeni durerea a fost clasificată în două tipuri majore: *rapidă şi lentă.*

Durera rapidă sau primară (ca prototip serveşte senzaţia de înţepătură) este bine localizată, imediat resimţită şi nu depăşeşte durata aplicării stimulului, produce un reflex de flexiune cu semnificaţie de apărare. Ea nu este recepţionată în majoritatea ţesuturilor profunde ale corpului. Această durere se numeşte *epicritică* şi este generată de impulsurile aferente talamo-corticale, care excită neuronii zonei somatosenzoriale ale scoarţei cerebrale.

Durerea lentă sau continuă se asociază de obicei cu distrucţia tisulară, ea poate deveni atroce şi conduce la suferinţă prelungită, insuportabilă. Această durere numită şi *protopatică* survine atât la nivelul pielii, cât şi în orice ţesut sau organ profund ca rezultat al activării neuronilor talamusului anterior şi al structurilor hipotalamice.

Nu toate structurile anatomice pot fi focare de senzaţie nociceptivă: organele cavităţii abdominale nu sunt sensibile la acţiunile chirurgicale obişnuite, sunt dureroase numai mezenterul şi peritoneul parietal. Toate viscerele cu ţesut muscular neted reacţionează dureros la extensiune sau spasm. Sunt foarte sensibile la durere arterele, în special vasele encefalului: constricţia lor sau dilatarea bruscă provoacă o durere acută. Ţesutul pulmonar şi pleura viscerală nu sunt sensibile la excitarea dureroasă, pe când pleura parietală este algogenă. Foarte sensibil la excitaţii nocigene e şi pericardul.

Conform criteriului etiopatogenetic sunt descrise numeroase forme ale durerii:

- *durerea prin hipoxie-anoxie* (oprirea circulaţiei într-un anumit teritoriu, vasoconstricţie, tromboză, embolie, compresiune etc.) este rezultatul excitării receptorilor algogeni din regiunea ischemică de către metaboliţii ce nu pot fi oxidaţi sau eliminaţi;
- *durerea prin contracţia exagerată a musculaturii netede* (colici biliare, renale, intestinale, spasme musculare etc);
- *durerea prin inflamaţie tisulară* – se datorează mediatorilor algogeni generaţi în focarul inflamator (bradikinina, ionii de caliu, acidoză metabolică etc.);

- *durerea provocată de substanţe chimice toxice* exogene (ulei de muştar, formaldehidă ,etc.);
- *durerea neuropatică* - survine în cazul leziunii căilor senzitive centrale sau periferice. Un subtip al durerii neuropatice cronice (varianta periferică) sunt *cauzalgiile,* care se caracterizează prin dureri complexe puternice, constante şi spontane de tip arsură (kausis –arsură), care apar în urma leziunilor nervilor periferici, sunt asociate cu modificări vazomotorii, secretorii şi trofice şi agravate de stimuli emoţionali,

Durerea este o modalitate specifică de senzaţie care are propriul său sistem de aferenţe, eferenţe, integrare. Din acest aspect se disting următoarele tipuri de durere: *viscerală, somatică, raportată*.

Durerea viscerală cu originea în organele abdominale tapiate de peritoneul visceral este slab localizată, difuză, are prag înalt şi pacientul se adaptează greu la ea. În durerea viscerală există răspuns vegetativ: transpiraţie, tachicardie sau bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, hiperalgezie cutanată, hiperestezie, contracţie musculară.

Durerea somatică este mediată de aferenţe somatice şi neuronii spinali segmentari. Este o durere mai violentă decât cea viscerală şi bine localizată în jurul locului de stimulare. Ea se împarte în durere cutanată şi profundă.

Durerea raportată este durerea şi fenomenele asociate ei (redori musculare şi disfuncţii vegetative) resimţite pe un teritoriu superficial necorespunzător, deci heterotopic în raport cu sediul leziunii algogene. Fenomenul reprezintă în fond o modalitate de metastabilitate a durerii. Localizarea durerii raportate este relativ constantă şi previzibilă pentru una şi aceeaşi leziune algogenă, ceea ce presupune existenţa aceloraşi căi anatomice mediatoare. Exemple de durere raportată sunt multiple: durerea din angina pectorală şi infarctul miocardic uzual resimţită în zona scapulară şi în membrul brahial stâng.

Explicaţia cea mai plauzibilă a durerii raportate este convergenţa aferenţelor profunde şi viscerale cu cele somatice la celulele din cornul posterior, astfel încât aferenţele din ambele surse sunt capabile să stimuleze activitatea aceloraşi neuroni spinotalamici.

Unele tipuri de durere raportată sunt determinate în mod secundar de contracţia musculară scheletică din apropierea viscerelor, ce poartă o semnificaţie de "apărare musculară" a acestora.

29.4.2. Nocicepţia

Durerea este concepută ca o funcţie integrativă a organismului ce include aşa componente ca conştiinţa, emoţiile, memoria, motivarea, senzaţia. În reglarea aferentaţiei nociceptive şi a modulării eferente a senzaţiilor dureroase un rol deosebit îi revine organizării neuroendocrine, care include 4 niveluri:

nivelul I (integral) – este reprezentat de opiaceele endogene;

nivelul II (modulator) – este reprezentat de sistemele dopaminergic, noradrenergic, serotoninergic, histaminergic;

nivelul III (reglator) - este reprezentat de către liberine şi statine

nivelul IV (efector) - reprezentat de tropine adenohipofizare.

Modelul multifactorial al componenţilor durerii poate fi reprezentat astfel:

a) nocicepţia – impulsaţia venită de la receptorii specifici;

b) durerea - reprezintă integrarea la nivelul măduvei spinale a semnalelor nociceptive;

c) suferinţa – este senzaţia neplăcută generată în SNC şi modulată prin intermediul situaţiilor emoţionale ca depresie, stres, teamă etc.

d) comportament „dureros" – reprezintă un răspuns motor motivat al organismului, care este reglat de către toate componentele susnumite.

Sistemul nociceptiv.

Durerea este funcţie integrală a sisemului anatomo-funcţional nociceptiv, constituit din receptori, căile aferente, centri, căile eferente şi efectori.

Nociceptorii

Receptorii de durere, numiţi *nociceptori,* reprezintă terminaţii nervoase libere ale fibrelor senzitive cu rol de mecanonocireceptori, chemonociceptori, termonociceptori, care răspund calitativ doar la stimulii dureroşi specifici. Ei sunt localizaţi în tegumente şi în ţesuturi profunde: muşchi, periost, peretele vascular, organe interne.

Nociceptorii codifică prezenţa, intensitatea, durata şi localizarea stimulilor nocivi şi semnalează informaţia de durere. În perceperea subiectivă a

durerii are importanţă pragul de durere, care reprezintă intensitatea minimă a stimulului ce poate provoca senzaţia dureroasă. Variaţiile individuale ale pragului sensibilităţii dureroase sunt mari, reprezentând unul din criteriile de apreciere a comportamentului faţă de durere şi este influenţat de natura şi de starea afectiv-emoţională a individului.

Căile aferente ale durerii superficiale (cutanate) includ fibrele A-delta mielinizante cu diametrul mediu de 1-4 microni şi viteza de conducere de 3-20 m/secundă (conduc durerea imediată) şi fibrele C nemielinizate cu diametrul 0,2-1 microni, viteza de conducere 0,2-2 mm pe secundă (conduc impulsurile care declanşează durerea tardivă).

Ambele categorii de fibre au acelaşi traiect anatomic periferic, sinapse şi proiecţii corticale, dar nu constituie un grup specific şi omogen de fibre exclusiv algoconductoare, conducând şi impulsuri ale sensubilităţii tactile şi termice.

In fibrele aferente C şi în terminaţiile lor din cornul posterior au fost identificate câteva peptide şi există date care arată că cel puţin o parte din acestea sunt implicate în funcţia de neurotransmitere. Acestea sunt: substanţa P, polipeptidul intestinal vasoactiv, somatostatina, un peptid de tip colecistokininic şi angiotenzina. În afară de aceasta, în cornul posterior se găseşte glutamat şi aspartat, care au efecte excitatorii.

Căile aferente ale durerii profunde transmit impulsuri provenite de la nivelul structurilor somatice subcutane (muşchi, vase sanguine, tendoane, fascii, articulaţii şi periost) şi urmează acelaşi traseu ca şi fibrele sensibilităţii dureroase superficiale. Distribuţia lor a permis sistematizarea unor teritorii nimite *scleratoame,* care au o localizare mai puţin constantă şi precisă, deoarece au o distribuţie nervoasă pluriradiculară, cu interferenţe multiple.

Căile aferente viscerale deşi urmează calea nervilor vegetativi, nu sunt considerate ca părţi componente ale acestui sistem, deoarece au protoneuronul în ganglionii spinali, la fel ca şi fibrele senzitive somatice. Fibrele sensibilităţii dureroase viscerale alături de fibrele vegetative efectoare străbat ganglionul simpatic vertebrolateral fără a face sinapsă şi trec ulterior prin ramura comunicantă albă în nervul spinal, iar de aici în ganglionul spinal. Prelungirea centripetă a neuronului ganglionului spinal pătrunde în măduvă prin rădăcinile posterioare în cornul posterior.

Căile aferente de la nivelul structurilor cefalice sunt multiple, un rol important fiind deţinut de componenta senzitivă a trigemenului. Prelungirile periferice ale acestor neuroni se grupează în trei ramuri: nervul oftalmic, nervul maxilar şi ramura senzitivă a n. mandibular. Fibrele algoconductoare ajung la ganglionii rahidieni (unde se află pericarionul lor de origine, primul neuron al căii sensibilităţii), fie pe calea trunchiurilor nervoase senzitive ce pornesc de la nivelul tegumentelor şi mediază durerea superficială, fie de-a lungul vaselor ce pornesc de la structurile profunde şi mediază durerea profundă.

Sinapsa primului neuron se face în substanţa gelatinoasă şi cu aceasta se realizează şi prima integrare cu mecanismele de modulare şi înhibiţie supra- şi intraspinale (poarta spinală).

Al doilea neuron aferent este localizat în diencefal (nucleul ventral al talamusului nucleul

Limitans), fibrele căruia formează *tractul spinotalamic* contralateral.

Al treilea neuron din nucleul ventro-caudal parvocelular talamic conduce impulsurile în sens cortical în aria din girusul postcentral, la nivelul căreea se realizează localizarea şi determină sensibilitatea (*pragul*) durerii. Din partea rostrală a aceloraşi nuclei talamici pornesc fibre către cortexul frontal unde se realizează percepţia durerii.

Structurile nervoase centrale de integrare a informaţiilor nociceptive

Aceste stucturi, numite şi *„creier al durerii”* cuprind formaţia reticulară a trunchiului cerebral, eşalonul talamo-hipotalamic, rinencefalul, neocortexul prefrontal şi scoarţa emisferelor cerebrale, la nivelul căreea se realizează toate componentele afectivo-emoţionale, ce dau coloratură durerii psihice.

Răspunsul suprasegmentar este declanşat de stimularea de către nocireceptori a centrilor bulbari ai ventilaţiei, a centrilor hipotalamici vegetativi (predominant simpatici), a funcţiei endocrine şi a sistemului limbic şi constă din hiperventilaţie, hipertonusul simpatic, creşterea debitului şi travaliului cardiac, a rezistenţei vasculare periferice, intensificarea catabolismului, consumului de oxigen, hipersecreţie medulosuprarenaliană, ACTH şi cortizol, ADH, glucagon. Concomitent scade rata hormonilor cu efect anabolizant (insulină, testosteron).

Formaţia reticulară – sediul reacţiilor de orientare - are rol integrativ. Sistemul reticular activator realizează o stimulare tonică şi fazică a proecţiei

talamice difuze, care la rândul său, modulează gradul de stare de veghe. Semnalele nervoase ce parvin în formaţia reticulară determină multe dintre reacţiile subconştiente la durere (indispozuţie, agitaţie, agresivitate, furie etc.).

Hipotalamusul – sediul esenţial al reacţiilor de stres, asigură reacţii endocrine şi viscerale a răspunsului la durere.

Sistemul limbic deţine un rol complex modulator, supresor, asupra atenţiei, dispoziţiei şi motivaţiei.

Cortexul cerebral are funcţie discriminativă şi reglează activitatea subcorticală legată de durere prin mecanisme foarte complexe, dar nu este esenţial pentru percepţia durerii.

Neocortexul prefrontal personalizează durerea şi determină atitudinea afectivă individuală, generând reacţiile de adaptare spaţio-temporale. Aici stimulii dolorigeni, ajunşi sub formă codificată de pachete de potenţiale de acţiune sunt decodificaţi, analizaţi şi integraţi ca senzaţie dureroasă.

29.4.3. Patogenia durerii patologice

Durerea fiziologică este rezultatul activării nocireceptorilor periferici de către diferiţi stimuli nocigeni. Durerea patologică iniţiată în interiorul sistemului nociceptiv nu este rezultatul unei simple activări a sistemului somatosenzitiv, ci reprezintă modificări profunde în aparatul de transmitere şi integrare a mesajelor nocigene şi include:

- sensibilizarea periferică a structurilor aferente primare (receptori, fibre aferente);
- sensibilizarea spinală (centrală) a neuronilor din cornul dorsal al măduvei;
- funcţionarea anormală a unor circuite nervoase;
- modificări permanente ale sistemului nervos.

Sensibilizarea periferică

Nociceptorii A-delta şi C au prag înalt de excitabilitate, sunt activaţi de stimuli puternici, însă după o leziune tisulară, pragul de excitabilitate în zona traumatismului scade.

Numeroase substanţe care sunt eliberate la sediul leziunii – bradikinina, histamina, substanţa P, leukotriene, prostaglandine – au efect variabil, fie de excitare a nociceptorilor, fie de creştere a sensibilităţii lor.

Alterarea sensibilităţii aferente poate apărea şi prin efectul unor substanţe, care modifică sensibilitatea prin fosforilarea receptorilor membranari. De exemplu, o depolarizare a fibrelor nemielinizate se produce de către proteinkinaze.

Sensibilizarea centrală

Leziunile aferenţelor nociceptive pot provoca sensibilizare centrală cu modificarea modului de prelucrare al informaţiei periferice de către măduvă şi de către centrii superiori.

Astfel, excitarea fibrelor C produce modificări funcţionale de lungă durată în cornul posterior prin mecanisme numeroase: excitaţia neuronilor, celulelor cu care aceste fibre fac contact direct monosinaptic; eliminarea de mediatori ce realizează un potenţial excitator lent (sumaţie de potenţiale lente); alterarea câmpurilor receptoare, care sunt mai prelungite în timp decât acestea.

Acţiunile postsinaptice ale aferenţelor produc modificări prin mecanismul perturbării concentraţiei calciului intracelular sau al altui mesager secund. Toate aceste procese modifică proprietăţile câmpurilor receptive din cornul posterior şi în acest fel şi modul de percepţie al stimulilor periferici şi al senzaţiei de durere - astfel apare perceperea aberantă cu senzaţia de durere la stimuli nenocivi.

Modificarea excitabilităţii neuronilor din cornul posterior modifică şi activitatea în motoneuronii simpatici preganglionari. Reflexele simpatice vor fi exagerate şi prelungite. Astfel se formează un circuit tip feed-back pozitiv: aferenţele produc sensibilizare centrală, ceea ce generează şi creşte activitatea simpatică eferentă, care în ultima instanţă potenţează aferenţa (hiperalgezie noradrenalinică).

Rolul sistemului nervos central în formarea senzaţiei de durere

Rolul decisiv în apariţia senzaţiei algezice îl deţine substanţa gelatinoasă (SG) a măduvii spinării. Anume neuronii SG înfăptuiesc controlul fibrelor nervoase groase şi subţiri cu ajutorul inhibiţiei presinaptice.

Mai puţin sunt studiate mecanismele talamo-corticale ce participă la formarea senzaţiei algezice. Se presupune, că "prima" durere este legată cu acea parte a sistemului anterolateral, care include nucleii posteriori ai talamusului şi aria somatosensorie a cortexului cerebral, iar cea de-a "doua" - cu componenţii mediali, filogenetic mai vechi, ai sistemului anterolateral,

localizat în talamusul anterior şi hipotalamus. Aceste structuri şi participă la formarea senzaţiei algezice, precum şi a reacţiilor emotive şi vegetative, care le însoţesc. În cazul, în care în nucleii talamusului apar focare de excitaţie patologică se constată " sindromul talamic", care se caracterizează prin accese puternice istovitoare de durere.

Sistemul limbic joacă un rol important în crearea coloritului emoţional al comportamentului organismului ca răspuns la stimularea algezică.

Cerebelul, sistemul piramidal şi extrapiramidal realizează componentele motorii ale comportamentului in senzaţia dureroasă, pe când scoarţa cerebrală determină componentul conştient.

Mecanismele umorale ale durerii

Este indiscutabilă prezenţa unui sistem enzimatic plasmatic, care, fiind activat, produce kinine plasmatice. Kininele, paralel cu alte efecte, determină senzaţia de durere şi hiperalgezie. Iniţial s-a presupus, că bradikinina ar fi principala substanţă algogenă, dar mai recent s-a ajuns la concluzia, că substanţele algogenice (pain-producing substances - PPS) nu pot fi identificate în totalitate cu nici un polipeptid cunoscut, în realitate existând substanţe cu structură biochimică diversă (polipeptide, proteine, lipide sau chiar ioni). Unele dintre acestea (bradikinina) constituie numai o etapă importantă în producerea durerii. Unii metaboliţi presupuşi algogeni generează durerea prin producerea altor metaboliţi (astfel bradikinina nu provoacă durere la infuzia intravenoasă, dar devine puternic algogenă după infuzia serotoninei).

Se cunoaşte cert, că substanţele mediatoare ale inflamaţiei (bradikinina, serotonina, histamina şi prostaglandinele) sau eliberate ca urmare a leziunilor sunt foarte algogene. Ele acţionează sinergic şi determină coborârea pragului fibrelor C, crescând activitatea acestora. Corticosteroizii inhibă formarea acidului arahidonic din fosfolipide şi implicit sinteza prostaglandinelor, ceea ce constituie baza acţiunii lor analgezice şi antiinflamatorii.

29.4.4. Sistemul antinociceptiv

În sistemul nervos există nu numai centri algezici, ci şi structuri antinociceptive, activizarea cărora poate modula durerea, chiar pină la anihilarea ei completă. În aşa mod se asigură homeostazia durerii.

Modularea nocicepţiei şi a durerii se face prin numeroase mecanisme nervoase, biochimice şi psihofiziologice.

Măduva spinării este doar prima treaptă necesară pentru declanşarea durerii, integrarea acesteia fiind realizată în centrii superiori, ce joacă rol de „porţi" modulatoare ale fluxului nociceptiv spino-talamic-cortical. Structurile sistemului antinociceptiv înfăptuiesc controlul descendent al fluxului aferent nocigen la nivelul segmentar, provocând inhibiţia neuronilor măduvei spinării.

Topografic structurile sistemului antinociceptiv se găsesc la diferite nivele ale trunchiului cerebral, complexul diencefalo-hipofizar, cortexul cerebral.

Astfel, stimularea electrică sau excitarea chimică a unor zone din substanţa cenuşie centrală, corpul amigdalar, hipocamp, nucleii cerebeloşi, formaţia reticulară a mezencefalului provoacă o analgezie pronunţată.

Un rol important in modularea nociceptivă îl deţine *n.raphe magnus*, precum şi unele arii din formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral. Sistemul inhibitor neuronal, care are originea în nucleus raphe magnus, se termină în cornul posterior şi inhibă selectiv neuronul nociceptiv de ordinul doi din coarnele posterioare ale măduvei spinării.

Substanţa gri periapeductală mezencefalică şi periventriculară generează impulsuri ce coboară prin fascicolul dorsolateral şi stimulează interneuronii din substanţa gelatinoasă la toate nivelele măduvei spinării. Unii dintre aceşti interneuroni conţin enkefalină, ce inhibă transmisia informaţiei nociceptive prin prevenirea eliberării de substanţă „P"- neurotransmiţător, ce efectuează transmiterea impulsurilor nociceptive de la un neuron la altul.

Esenţa fenomenului analgezic al sistemului antinociceptiv constă anume în activarea mecanismelor inhibitorii şi nu în întreruperea conductibilităţii sistemului nociceptiv.

Actualmente se cunosc patru sisteme antinociceptive: neuronal opiat, hormonal opiat, neuronal neopiat şi hormonal neopiat.

Sistemul neuronal opiat este localizat în mezencefal, bulbul rahidian şi măduva spinării. Există date, care confirmă existenţa neuronilor enkefaliniergici în substanţa cenuşie centrală şi formaţiunea reticulară.

În prezent se consideră stabilită existenţa a două sisteme neuronale opioide individualizate : *sistemul enkefalinergic şi endorfinergic.*

Neuronii enkefalinergici se evidenţiază în telencefal, diencefal (nn.paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formaţiunea reticulară, măduvă.

Prezenţa neuronilor endorfinergici este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal şi în zona arcuată, cu proiecţii şi terminaţii în hipotalamusul anterior, substanţa gri periapeductală, punte.

Astfel, în sistemele descendente de control ale durerii există un etaj inferior medular, exclusiv enkefalinergic, şi un etaj superior diencefalo-mezencefalic, cu mediaţie endorfin-enkefalinergică.

Participarea sistemelor opioide în reglarea algocepţiei profunde şi superficiale se realizează prin intermediul receptorilor de tip *miu*.

Controlul mediat-inhibitor al durerii se grupează în două sisteme: ascendent şi descendent.

Sistemul inhibitor ascendent opioid conţine neuroni enkefalinergici şi specifici în punctele - cheie de control ale durerii: cornul dorsal medular, nucleele rafeului bulbar, substanţa gri periapeductală, substanţa nigra, talamus. Aceste structuri exercită efecte blocante asupra percepţiei durerii în talamus şi cortexul cerebral.

Controlul inhibitor descendent al durerii este reprezentat de sisteme opioide şi neopioide.

În sistemul opioid se află locul de origine al unor fibre descendente cu efect puternic anti-nociceptiv la nivelul cornului dorsal medular.

Sistemul hormonal opiat este localizat în hipotalamus şi hipofiză. Impulsaţia aferentă din măduva spinării provoacă în aceste regiuni eliberarea corticoliberinei, corticotropinei şi β-lipotropinei, din care ulterior se formează un factor analgezic puternic – β-endorfina. Ultimul, nimerind în patul sanguin, inhibă activitatea nocireceptorilor în măduva spinării şi talamus şi excită receptorii din substanţa cenuşie centrală.

Opioidele sunt hipnoanalgetice cu efect central de inhibiţie a durerii, provocând blocarea (variabilă) a transmiterii nociceptive în mezencefal, sistemul limbic (identificarea durerii), inhibiţie la nivelul apeductului şi ventriculului IV (căile extra-lemniscale), efect selectiv asupra fibrelor C nemielinizate. Ele provoacă, deasemenea, inhibiţia neuronilor internunciali (loc de comutare) dintre diencefal şi măduvă, precum şi inhibiţia ariei senzitive corticale frontale – sediul percepţiei dureroase.

Sistemul neuronal neopiat este reprezentat de neuronii monoaminergici (serotonin-, dopamin- şi noradrenergici), care formează nuclee în trunchiul cerebral. Stimularea structurilor monoaminergice ale trunchiului cerebral provoacă o analgezie puternică.

Sistemul neopioid, descendent inhibitor este reprezentat in formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral : nucleele rafeului bulbar şi mezencefalic etc., de unde pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice cu efect antinociceptiv la nivelul măduvei spinării.

Sistemul hormonal neopiat este reprezentat de hipotalamus, hipofiză şi hormonul vasopresina. Neuronii vasopresinergici ai hipotalamusului reglează mecanismul "intrării portale" şi altor sisteme analgetice. Posibil, în acest sistem participă şi alţi hormoni hipotalamo-hipofizari (somatostatina, etc).

Cel puţin o parte din efectul opioid se datorează inhibiţiei presinaptice a fibrelor aferente nociceptive primare, care serveşte drept prima etapă a modificării informaţiei dureroase.

29.4.*5. Patologia nocicepţiei*

Analgezia reprezintă întreruperea transmiterii impulsaţiei dureroase şi ale altor tipuri de sensibilitate. Se caracterizează prin abolirea sau scăderea sensibilităţii la durerea exteroceptivă (arsuri, compresiuni, înţepături, traume mecanice, degerături), în timp ce sensibilitatea la durerea interoceptivă este conservată (distensie, spasm, ischemie şi tracţiunea organelor interne).

Hipoalgezia este unul dintre cele mai comune semne neurologice ale isteriei. De obicei este însoţită de abolirea tuturor modalităţilor senzitive într-o jumătate de corp, anestezia palatului sau a membrelor.

Sindromul indiferenţei congenitale la durere – este de o entitate puţin elucidată şi se caracterizează prin analgezie generalizată, lipsa reacţiilor neuro-vegetative la incitaţii algogene.

Varianta dobândită a analgeziei – se observă în siringomielie, in cadrul căreia are loc concreşterea de ţesut conjunctiv in regiunea comisurii anterioare, unde converg axonii neuronilor sensibilităţii dureroase.

Hiperalgezia - este o stare de sensibilitate modificată, caracterizată printr-o scădere a pragului dureros, o creştere a sensibilităţii faţă de stimuli subliminari şi adesea prin durere spontană. Reprezintă un răspuns dureros excesiv faţă de un stimul, care în mod normal nu este nocigen. Apare în special în unele leziuni ale nervilor periferici pe teritoriul cutanat corespunzător nervului lezat, în leziuni medulare şi bulbare, în afecţiuni inflamatorii tegumentare şi în leziuni viscerale.

Există două tipuri de hiperalgezie: *primară* şi *secundară.*

Hiperalgezia primară este prezentă în zona lezională şi se manifestă atât faţă de stimuli termici, cât şi mecanici, pe când cea secundară poate fi dovedită doar faţă de stimuli mecanici

Hiperalgezia primară reprezintă micşorarea pragului excitabilităţii nociceptorilor, în legătură cu acumularea mediatorilor inflamatori (serotoninei, histaminei, prostaglandinelor etc.), iar cea secundară se percepe în afara zonei de alteraţie, şi este determinată de micşorarea pragului nocicepţiei.

Se consideră că bradikinina este un mediator al hiperalgeziei în inflamaţie. Prostaglandinele produc hiperalgezie şi amplifică efectele inflamatorii ale altor mediatori ca aminele vasoactive, kininele. Ele sensibilizează nociceptorii la efectul bradikininei şi a altor amine.

După localizare se disting hiperalgezii periferice, centrale viscerale şi cefalice.

29.5. Dereglările funcţiei sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ (SNV) asigură o realizarea reflexă, involuntară a funcţiilor vitale (circulaţia, termoreglarea, digestia, secreţia glandelor endocrine ş.a.) şi menţinerea homeostaziei mediului intern.

SNV poate fi etajat în trei niveluri - etajul inferior, mediu şi superior.

Etajul inferoir e constituit din structuri autonome periferice: celule interstiţiale de tip Cajal la nivelul organelor, care diferă de neuronii cerebrospinali, ramificând axoni amielinici, ce influenţează joncţiunea neuromusculară, ori sinapse axo-axonale.

Etajul mijlociu *(segmentar)* e constituit din sistemul aferent şi sistemul eferent (efector).

Căile aferente sunt constituite din prelungirile dendritice şi axonale ale neuronilor senzitivi şi asigură conducerea centripetă a informaţiilor extero-, intero- şi proprioceptive spre centrii nervoşi, ce-şi au sediul fie la nivelul ganglionilor vegetativi, fie în măduva spinării sau a trunchiului cerebral. Ei integrează, stochează şi prelucrează informaţiile primite pe căi nervoase aferente şi elaborează reacţiile somato-vegetative adecvate.

Căile eferente sunt reprezentate de fibrele motorii care asigură inervaţia vegetativă a musculaturii netede viscerale şi a glandelor.

Mediaţia chimică interneuronală este asigurată de acetilcolină atât la nivelul ganglionilor parasimpatici, cât şi al celor simpatici. Spre deosebire de teritoriul preganglionar, neuronii postganglionari ai căii eferente vegetative implică mediatori chimici diferiţi – acetilcolina la nivelul terminaţiunilor parasimpatice şi noradrenalina sau dopamina la nivelul terminaţiunilor simpatice.

Centrii nervoşi vegetativi sunt de două feluri: *de integrare* (localizaţi în formaţiunea reticulară, hipotalamus, talamus şi scoarţa cerebrală) şi *de comandă* (localizaţi în măduvă, bulb şi mezencefal).

Centrii de integrare realizează trei modalităţi de integrare, al căror scop comun este de a armoniza funcţiile vitale şi de a asigura homeostazia:

-integrarea vegetativă propriu-zisă realizeazată cu participarea exclusivă simpatico-parasimpatică prin mecanismul antagonismului reciproc;

-integrarea somato-vegetativă realizată prin pătrunderea uneia sau a mai multora din funcţiile vegetative în sfera somatică;

-interrelaţiile neuro-endocrine – influenţa aferenţelor senzoriale specifice şi nespecifice prin intermediul formaţiei reticulare şi al complexului hipotalamo-hipofizar asupra secreţia hipofizei şi consecutiv a glandelor periferice şi organelor ţintă.

Centrii vegetativi de integrare şi coordonare cuprind nucleele formaţiei reticulare, hipotalamusului, sistemului limbic şi scoarţei cerebrale, care asigură, pe lângă activitatea şi coordonarea vegetativă propriu – zisă, şi integrarea activităţii autonome a ţesuturilor şi organelor cu aceea de relaţie (echilibrul termic, alimentaţia, etc), precum şi interrelaţiile neuro-endocrine.

Dispozitivul intranevraxial este constituit din centrii pupilodilatator (C8-T1), vasomotor, sudoripari, pilomotorii(T1-T12), cardioacceleratori (T1-T4), intestinoinhibitori (T6-L1), inhibitor vezico-spinal (L1-L3), ano-spinal (L2-L4), ejaculator genito-spinal (L4-L5).

Centrii de comandă se divid în parasimpatici şi simpatici.

Sistemul parasimpatic (craniosacral) are centrii situaţi la nivelul trunchului cerebral şi al măduvei sacrale. Parasimpaticul cranian include centrii mezencefalici (nucleul pupilar – realizează acomodarea vederii la distanţă), protuberanţiali (n.lacrimal –reglează secreţia şi irigaţia glandei, n. salivar superior) şi bulbari (n. salivar inferior –se distribuie glandei parotide, n.dorsal al vagului – îşi exercită efectul asupra multiplelor viscere: bronhii, plămâni şi pleură, cord, musculatura netedă a vaselor, tubului digestiv etc., controlând activitatea motorie şi secretorie a acestora); *dispozitiv extranevraxial* constituit din partea parasimpatică a nn. oculomotor (III), facial (VII), nucleul salivar inferior (în bulb), nucleul dorsal al nervului vag (X).

Parasimpaticul sacral, reprezentat de neuronii situaţi în măduva sacrată (S1 –S4), ocupă o poziţie intermediară la nivelul măduvei, dar nu constituie o coloană distinctă intermedio–laterală asemănătoare sistemului simpatic. Fibrele postganglionare se distribuie colonului ascendent, rectului , aparatului genital şi reglează copulaţia, micţiunea şi defecaţia.

Sistemul simpatic (ortosimpatic) are neuronii situaţi în măduva toraco-lombară (T1 - L2) , ocupând o poziţie intermediară între coarnele posterioare şi cele anterioare, având o individualitate sub forma coarnelor intermedio-laterale şi prezentând o organizare segmentară.

Dispozitivul extranevraxial este compus din două lanţuri ganglionare simpatice laterovertebrale fiecare fiind constituit din următoarele segmente: *simpaticul cervical* (C8-T4*)*, *simpaticul toracal* (T1-T10) divizat în ramuri vasculare şi splanhnice toracale (spre bronhii, esofag, aortă, venele azigos), ramuri splanhnice abdominale (nn. splanhnici major şi minor), ramuri comunicante cenuşii, care împreună cu

nervii intercostali inervează pereţii toracelui şi partea antero-laterală a abdomenului; *simpaticul lombo-sacrat* (T11-L5), care formează 4-5 ganglioni în segmentul lombar şi 3-4 ganglioni în segmentul sacrat.

Majoritatea organelor sunt inervate atât de nervii simpatici, cât şi de cei parasimpatici, care exercită influenţe contrare.

Centrii sistemului nervos vegetativ, de regulă, se află în stare de tonus permanent, iar organele interne primesc incontinuu de la ei impulsuri inhibitoare sau excitante. Din această cauză la abolirea inervaţiei simpatice toate modificările funcţionale vor fi determinate de predominarea nervilor parasimpatici. La denervarea parasimpatică se observă tabloul contrar.

*Etajul superior (suprasegmentar**).***

Întreaga activitate a sistemului nervos vegetativ este supusă centrilor superiori, localizaţi *în hipotalamus şi complexul limbico-reticularl*. Ei integrează relaţiile reciproce dintre diferite porţiuni ale sistemului nervos vegetativ, precum şi interacţiunile dintre sistemul vegetativ, somatic şi endocrin.

Funcţiile vegetative superioare se compun din activităţi de integrare simpatico-parasimpatică şi somatică. Structurile suprasegmentare, în conformitate cu semnificaţia sa biologico-funcţională, se clasifică în *ergotrope şi trofotrope*. Sistemul ergotrop e considerat de activare şi contribuie la amplificarea funcţiilor vegetative, psihice şi motorii, pe când cel trofotrop se consideră inhibitor, determinând perioadele de odihnă ale organismului

Astfel, activarea sistemului ergotrop (simpatic) asigură hemocirculaţia optimă în musculatura activă, creşte tensiunea arterială, contractă vasele splinei şi altor depozite sanguine; dilată bronhiile, contribuind ventilaţiei alveolare; inhibă peristaltismul tractului gastrointestinal şi secreţia digestivă; mobilizează din ficat resursele glicogenice, dilată pupila etc.

Activarea sistemului trofotrop (parasimpaticul) realizează efectele anabolice şi trofotrope, care sunt mai relevante în regiunea tractului digestiv - asigură funcţiile de nutriţie, influenţează perioadele de odihnă ale organismului -somn lent; produce diminuarea ritmului cardiac, creşte durata diastolică, scade tensiunea arterială, moderează respiraţia, creşte peristaltica intestinală şi secreţia sucurilor digestive, produce inhibiţie motorie a sistemelor somatice etc.

Hipotalamusul, acest "creier al vieţii vegetative", este considerat cea mai diferenţiată unitate a SNV, fiind centrul superior de integrare vegetativă.

El reprezintă sediul unui mare număr de centri trofotropi parasimpatici (vasodilatatori, termolitici, glucostatici) şi centrii ergotropi simpatici (termogenetici şi vasoconstrictori, ai foamei , a salivaţiei ş.a).

Structuri1e sistemu1ui 1imbic (hipocampul, regiunea mediobazală a lobului frontal şi cel parietalal al creierului etc.) provoacă efecte vegetative respiratorii, digestive, circulatorii, modifică termoreglarea şi diametrului pupilei. Sistemul limbic partucipă la reglarea integrală a funcţiilor vegetative, viscerale şi endocrine, îndreptate la realizarea diverselor forme de activitate: comportamentul sexual şi procesele reproductive, alimentaţia, somnul, atenţia, memoria. Sistemul limbic e considerat centrul integrării funcţiilor psiho-vegetative, deţinând rol hotărâtor în sfera emotivă.

Formaţia reticulară (FR) este considerată drept verigă de legătură între hipotalamus şi creierul limbic.

O bună parte din cei 48 de nuclee şi centri, situaţi în ea (n.reticular lateral, paramedian, gigantocelular, reticulat al punţii, al bulbului rahidian etc.), participă la reglarea circulaţiei sanguine, respiraţiei, digestiei, excreţiei şi altor funcţii. Aceşti centri, de rând cu elementele somatice din FR, asigura componentul vegetativ pentru toate felurile de activitate somatică a organismului.

Sistemul aferent reticular este determinat de interacţiunile cu cerebelul, măduva spinării şi structurile cerebrale superioare. Descendent, de la cortexul fronto-tempo-parietal spre FR, vin fibre în componenţa tractului piramidal; din hipotalamus – cu tractul transversal posterior; din corpii mamilari – cu fasciculul tectomamilar; etagele superioare reticulare comunică cu cele inferioare prin calea tectoreticulară.

Manifestările disfuncţiilor formaţiei reticulare sunt variate şi se pot referi la tulburările activităţii cardiace, tonusului vascular, respiraţiei, funcţiilor tractului digestiv etc. Fiind un centru integrativ important, formaţia reticulară prezintă doar o parte din sistemele integrative globale, care includ structurile limbice şi neocorticale, în conexiune cu care reglează comportamentul îndreptat spre adaptarea la condiţiile mediului ambiant.

Cortexul cerebral exercită o influenţă esenţială asupra reglării funcţiilor vegetative. Topografia centrilor vegetativi ai cortexului este strâns legată de topografia celor somatici atât în zona senzorială, cât şi în cea motorie. Aceasta presupune o integrare concomitentă în ele a funcţiilor somatice şi vegetative. La excitarea electrică a regiunilor motorii şi premotorii şi a circumvoluţiei sigmoide se constata modificare respiraţiei, circulaţiei sanguine, secreţiei sudorale, activităţii glandelor sebacee, motilităţii tubului digestiv, vezicii urinare.

Dizechilibrul vegetativ reprezintă dereglări ale funcţiilor vegetative elementare şi ale activităţii de integrare simpatico-parasimpatică şi somatică, ce asigură stabilitatea mediului intern al organismului.

Etiologia dereglărilor vegetative

Cauzele ce provoacă dishomeostaziile vegetative sunt variate şi includ: *factori mecanici şi fizici* ce provoacă întreruperea arcului reflex vegetativ la diferite niveluri, *factori chimici* (toxine exogene, metale grele, substanţe biologic active endogene–mediatori, substanţe sinaptotrope – agonişti, antagonişti, blocanţi, inhibitori de enzime, preparate medicamentoase; toxine endogene - porfirie, uremia, autointoxicaţie gastrointestinală etc.), *dereglări endocrine* (diabet zaharat, hipotireoză, paratireoidită, insuficienţă suprarenală etc.), *afecţiuni imune şi autoimune* (miastenia, encefalita autoimună), *procese inflamatoare* (encefalita, encefalomielita, ganglionita, truncita, solarita, HIV, herpes, sifilis, lepra etc.), *tulburări psihice* (nevroze, stresul acut sau cronic, suprainformatie,etc.), *boli familial-ereditare* (sindromul Raili- Deil, sindromul Bredberi).

Clasificarea dereglărilor vegetative

A. *Suprasegmentare*

Corticale (ariile vegetative corticale sunt implicate profund în integrarea şi coordonarea diverselor forme de activitate somato-vegetativă - digestie, sudoraţie, secreţie urinară, stimularea contracţiilor uterine, comportamentul sexual etc.).

Trunculare (la acest nivel sunt asigurate condiţii optime de integrare a informaţiei sosite pe cale nervoasă sau umorală prin intermediul centrilor organo- vegetativi).

Rinencefalice (talamice, hipotalamice şi a formaţiei reticulare) – acest sistem integrativ realizează organizarea comportamentală orientată, menită să adapteze organismul la condiţiile variabile externe şi interne).

B *Segmentare*

Mezencefalice (constituie dereglări ale reflexelor pupilare, de acomodare la distanţă sau la lumină precum şi a reflexelor statice de redresare şi statokinetice).

Bulbare (dereglări ale reacţiilor neuro-reflexe cardio-vasculare şi ventilatorii, dereglări ale reflexelor de deglutiţie, salivaţie şi vomă, sughiţul).

Medulare (dereglări ale reflexelor de micţiune, defecaţie, erecţie şi ejaculare; dereglări ale tonusului vascular - vasodilataţie generală, fenomene de şoc spinal; reacţii cardiovasculare, transpiraţie şi piloerecţie la încordare neuro-psihică).

Ganglionare

5. Joncţionale

Patogenia dereglărilor vegetative

La bază dereglărilor vegetative stau procesele de supraexcitaţie sau (şi) inhibiţie în neuronii vegetativi periferici, cât şi afecţiunile fibrelor pre- şi postsinaptice corespunzătoare.

Dereglările vegetative suprasegmentare sunt de natură psihovegetativă şi se manifestă atât prin dereglări psihice, printre care domină fenomene depresive, ipocondrice, astenice, isterice, cât şi prin dereglări vegetative viscerale şi sistemice. În patogenia lor un mare rol îl deţine dereglarea homeostaziei cerebrale şi starea funcţională a creierului. E stabilită legătura dintre apariţia paroxismelor vegetative şi fazele ciclului menstrual, anotimp, factori meteorologici etc.

În patogenia sindromului psihovegetativ a fost dovedit şi rolul dezechilibrului conexiunii dintre emisferele cerebrale. Astfel, prin metodele psihologică şi electrofiziologică la bolnavii cu sindroame nevrotice şi dereglări psihovegetative pronunţate se înregistrează atenuarea asimetriei funcţionale a emisferelor cerebrale. Se poate de afirmat, că dereglările psihovegetative reflectă afecţiunea mecanismelor integrative ale creierului, manifestîndu-se prin patologii psihice, somatice şi motorii. În aşa fel, mecanismul tulburării funcţiei integrative ale creierului joacă rol esenţial în patogenia dereglărilor vegetative suprasegmentare.

Deoarece în patogenia sindromului psihovegetativ rolul principal îl deţin bolile psihogene, este indiscutabilă ponderea atribuită stresului emoţional ca factor, ce determină dereglarea funcţiei sistemelor nespecifice ale creierului, provocând sindromul dezintegrării vegetative.

La baza patologiei organice stă insuficienţa morfologică a stucturilor componente ale formaţiunii limbico-reticulare (s-a demonstrat rolul insuficienţei hipocampului drept în declanşarea paroxizmelor vegetative).

În patogenia *dereglărilor vegetative segmentare* un rol important îl deţin mecanismele locale, determinate de implicarea în procesele patologice a neuronilor vegetativi din coarnele laterale ale măduvei, a trunchiului cerebral, a neuronilor ganglionilor simpatici şi periferici, localizaţi în imediata apropiere de organele efectoare, precum şi afecţiunile axonilor respectivi.

Un mare rol îl deţin şi factorii genetici (sindromul Raili-Dei), când se determină o afecţiune severă a axonilor neuronilor vegetativi şi somatici, cauzată, probabil, de insuficienţa "factorului de creştere al nervilor", cât şi de reţinerea ontogenetică a procesului de migrare fiziologică a neuronilor. În alte patologii ereditare ale sistemului vegetativ insuficienţa funcţională a neuronilor, in special simpatici, se explică prin activarea proceselor de "îmbătrânire" fiziologică (sindromul Bredberi, hipotensiunea ortostatică în boala Parkinson etc.).

O parte considerabilă de dereglări vegetative se manifestă pe fundalul patologiei endocrine, sistemice, autoimune şi metabolice. Din cele endocrine pe prim plan se clasifică diabetul zaharat, dintre cele autoimune–amiloidoza. În ambele cazuri se observă micşorarea numărului de neuroni în coarnele laterale ale mădivei, în ganglionii vegetativi, dispariţia fibrelor amielinice.

Referinţele literare denotă rolul hormonilor glandelor endocrine în patogenia dizechilibrului vegetativ. Astefel, hormonii tiroidieni şi suprarenalieni

provoacă activarea simpaticului, pe când gonadotropinele activează parasimpaticul.

În neuro-, plexo- şi radiculopatii în procesul patologic sunt implicate fibrele vegetative din nervii periferici (micşti). Ca factori patogenetici în acest caz se relevă dereglările biochimice ereditare (neuropatia sensorială, amiotrofia Şarco-Mari, siringomielia).

În cazul patologiei vertebrale, intensitatea şi frecvenţa dereglărilor vegetative este determinată de numărul fibrelor vegetative în nervul mixt afectat, cât şi de nivelul compresiunii. Substanţe farmacologice sinaptotrope pot acţiona în mod specific asupra compartimentelor sistemului nervos vegetativ. Astfel, noradrenalina, efedrina activează simpaticul, pilocarpina, fizostigmina, acetilcolina, ezerina activează parasimpaticul iar atropina şi scopolamina au acţiune parasimpaticoplegică.

Studierea clinică a patologiei sistemului nervos vegetativ e legată de numele savanţilor Eppinger, Hess (1910), care au creat conceptul despre sindromul vagotoniei şi simpaticotoniei.

Predominanţa simpaticului – *simpaticotonia*- presupune luciul ochilor şi dilatarea pupilei; paliditate; activizarea respiraţiei; puls rapid, creşterea tensiunii arteriale; mărirea activităţii motorii, tremor, parestezii,constipaţii etc. E caracteristică creşterea capacităţii de muncă, în deosebi seara, a iniţiativei, însoţită fiind de diminuarea memoriei, dereglării de somn.

Predominarea parasimpaticului -*vagotonia*– presupune hiperhidroză şi hipersalivaţie; dermografism roşu; bradicardie, hipotensiune arterială; aritmie respiratorie; contracţia pupilei; adinamie; obezitate. E caracteristic apatia, astenia, rezistenţa fizică scăzută, depresie, etc.

Hiperfuncţia stimulată a ambelor componente ale sistemului vegetativ se numeşte *amfotonie.* Hiperamfotonia e proprie perioadei pubertare, iar hipoamfotonia – pentru cea senilă.

Manifestările dereglărilor vegetative

Dereglările vegetative survin în afecţiunile suprasegmentare şi segmentare ale SNV

Dereglările vegetative *suprasegmentare* includ preponderent sindroame legate de dereglări ale unui anumit compartiment al nivelului respectiv al SNV, în special hipotalamusul şi formaţia reticulară.

Din afecţiunile hipotalamice *centrale* fac parte dereglările endocrino-metabolice şi a homeostaziei termice), iar din cele *periferice* - diabetul insipid, distrofia adipozogenitală, obezitatea, caşexia, amenoreea etc. De regulă, manifestările enumerate sunt însoţite de dereglări vegetative (hiperhidroză, labilitate vasomotorie, instabilitatea presiunii arteriale şi a pulsului,etc).

Afecţiunile *formaţiunii reticulare* determină mutismul akinetic, sindromul pseudomiopatic, hipertensiunea simptomatică, dereglări de somn şi veghe etc.

Dereglările vegetative *segmentare* includ d*ereglările inervaţiei simpatice ;i parasimpatice.*

Antagonismul simpatic - parasimpatic în unele cazuri devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism (este cazul atât al mediaţiei colinergice ganglionare simpatice, ca modalitate de declanşare a verigii adrenergice postganglionare, cât şi cel a inervaţiei simpatice a glandelor sudoripare, care acţionează prin intermediul acetilcolinei.

Dereglările inervaţiei simpatice.

Simpaticul adrenergic are efecte atât stimulatoare, cât şi inhibitoare.

Metabolismul: simpaticul intensifică activitatea organelor implicate în reacţiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop (glicogenoliza în ficat, lipoliza în ţesutul adipos). Adrenalina provoacă efecte hiperglicemiante, atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât şi indirecte, prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, eliberator de ACTH şi glucocorticoizi. Stimulând indirect secreţia de hormoni glucocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gluconeogeneză. Efectele metabolice ale catecolaminelor sunt realizate preponderent de către beta - receptori.

Aparatul cardiovascular. Asupra inimii simpaticul acţionează în sens excitator prin mecanism beta-adrenergic intensificând toate funcţiile muşchiului cardiac (forţa de contracţie, frecvenţa, conducerea), crescând aportul de sânge şi substanţe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin acelaşi mecanism stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilataţia coronarelor în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat necesităţilor. Simpaticul joacă un rol decisiv în menţinerea tonusului vascular general. Prezenţa fibrelor simpatice

vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici şi mijlocii, cât şi în sectorul venos al arborelui vascular, asigură adaptarea circulaţiei la nevoile locale şi generale ale organismului, în funcţie de tonusul centrilor vasomotori şi de conţinutul de cataboliţi acizi ai sângelui. Ori de câte ori presiunea sistemică are tendinţa de scădere, se produc reacţii neuro-reflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpato-adrenergici. Acţiunea locală vasoconstrictoare a noradrenalinei este potenţată de lansarea concomitentă în circulaţie a adrenalinei din medulosuprarenale sub influenţa impulsurilor de la centrii vasomotori pe calea marelui splanhnic.

Aparatul respirator. Activarea adrenosimpatică dilată musculatura bronşică, facilitând schimbul de gaze dintre alveole şi mediu.

Tractul digestiv. La acest nivel simpaticul este inhibitor : produce diminuarea motoricii gastrice şi intestinale, contracţia sfincterelor tractului gastrointestinal, inhibă secreţia glandelor .

Sistemul urinar. Fibrele simpatice în componenţa n.hipogastral inervează preponderent fundul vezicii urinare şi uretra proximală. Ele nu coordonează cu actul micţiunii, dar reglează tonusul vascular şi închid sfincterul intern în actul sexual.

Ochiul. SNV controlează diametrul pupilar şi focalizarea cristalinului. Stimularea simpaticului contractă fibrele radiale ale irisului şi dilată pupila – midriază. Distrugerea fibrelor simpatice faciale provoacă sindromul Horner, caracterizat prin miază, ptoză, enoftalm, dilatarea vaselor şi anhidroză.

Glandele sudoripare, nazale, lacrimale, salivare. Stimularea simpatică micşorează volumul, crescând concomitent concentraţia secreţiei.

Dereglările inervaţiei parasimpatice.

Metabolismul. În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacţiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcţiile viscerelor participante la procesele anabolice de refacere şi restabilire a echilibrului de tip trofotrop. La nivelul ficatului, vagusul determină glicogenogeneză şi glicogenopexie.

Aparatul cardiovascular. Predominanţa vagală este însoţită de deprimarea activităţii ritmice a inimii. Stopul cardiac produs de excitarea electrică a vagului este de scurtă durată, datorită fenomenului de "eschivare" ventriculară (*escape)*, care permite muşchiului cardiac să-şi reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Vagul influenţează indirect circulaţia, prin acţiunea sa cardioinhibitoare.

Aparatul digestiv. Efectele de tip anabolic şi trofotrop ale stimulări parasimpatice sunt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic, îndeosebi la nivelul tractului digestiv - aici vagusul devine stimulator, ce se manifestă prin activarea motilităţii şi secreţiei gastro-intestinale.

*Aparatul respirator.*Vagotonia este reprezentată prin bronhospasm.

S*istemul urinar.* Organele excretoare (vezica, uretrele) îşi intensifică motilitatea.

Ochiul Vagusul provoacă spasm pupilar (miază), hipersecreţia glandelor lacrimale; se implică în procesele de acomodare – prin conracţia muşchiului circular survine paralizia acomodării.

Dereglările vegetative clinic se traduc prin diferite s*indroame vegetative segmentare,* manifestările cărora sunt în funcţie de echilibrul vegetativ şi de efectele fiziologice a celor două compartimente vegetative.

Sindromul simpatoalgic. Se manifestă prin dureri difuze, cu caracter compresional, dependente de presiunea atmosferică.

S*indromul vascular.* E determinat de spasmul sau dilatarea (pareza) vaselor periferice, ce provoacă modificarea temperaturii locale, a coloraţiei tegumentelor şi mucoaselor.

Sindromul trofic. Este caracterizat prin diverse dereglări locale ale troficităţii tisulare (tegumente, mucoase, muşchi), a articulaţiilor şi ligamentelor.

Sindroamele viscerale. Sunt variate, determinate fiind de particularităţile inervaţiei vegetative ale organelor interne. Astfel trunchiul simpatic drept inervează ficatul, vezica biliară, colonul ascendent, iar trunchiul simpatic stâng transmite ramuri spre cord, splină, pancreas, stomac, colonul descendent şi sigmă. Or tabloul clinic va depinde de topografia leziunilor periferiei vegetative.

Reflexele vegetative cardiovasculare. În controlul presiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace intervin câteva reflexe cardoivasculare. Reflexul baroreceptor constă în următoarele. Baroreceptorii localizaţi în arterele mari, inclusiv în arterele carotide şi aortă, sunt stimulaţi de creşterea presiunei arteriale. Impulsurile sunt transmise în trunchiul cerebral, unde inhibă

impulsurile simpatice către cord şi vase, astfel încât presiunea arterială scade până la valorile normale.

Reflexele vegetative gastrointestinale. Porţiunea proximală a tractului gastrointestinal precum şi rectul sunt controlate preponderent de reflexe vegetative. De exemplu, mirosul unor alimente apetisante declanşează impulsuri, care ajung în nucleele nn. vagali, glosofaringian şi salivator din trunchiul cerebral. De aici, pe calea nervilor parasimpatici, ele sunt transmise la glandele secretorii din cavitatea bucală şi stomac, determinând secreţia de sucuri digestive.

Reflexele sexuale. Sunt iniţiate atât de stimuli psihici de la nivelul cerebral, cât şi de stimuli veniţi de la organele sexuale. Astfel, impulsurile de la nivelul central şi periferic ajung în măduva sacrală; la bărbaţi produc iniţial erecţie - funcţie parasimpatică, şi apoi ejaculare – funcţie preponderent simpatică.

Alte reflexe vegetative includ reflexele, care intervin în reglarea secreţiei pancreatice, golirea vezicii biliare, urinare, excreţie renală, transpiraţie, controlul glicemiei etc.

Existenţa dualităţii şi antagonismului efectelor provocate de cele două compartimente ale sistemului vegetativ au fost premizele formării unei concepţii greşite, conform căreea activitatea simpaticului induce diminuarea capacităţii funcţionale a parasimpaticului şi invers. În realitate, se produce o activare compensatorie în ambele porţiuni ale sistemului vegetativ, care are ca scop readucerea acestuia la indicii homeostatici. Se poate, deci, conchide, că SNV influenţează funcţia organelor în sens stimulator sau inhibitor în concordanţă cu necesităţile de moment ale organismului, autonomia funcţiilor organelor interne fiind numai relativă şi suficientă pentru condiţii bazale.

29.6. Dereglările somnului

Somnul este o stare fiziologică, reversibilă, caracterizată prin inactivitate somatică şi abolirea relativă şi temporară a conştiinţei, ca consecinţă atât a unei deaferentări nervoase, cât şi a intervenţiei active a unor mecanisme neuro-umorale complexe, somnul fiind numai o suspendare plăcută şi reversibilă a interacţiunii senzorio-motorii cu mediul înconjurător, obişnuit asociată cu imobilitate.

Somnul se caracterizează printr-o serie de modificări fiziologice cu o netă predominantă parasimpatică: închiderea pleoapelor, mioză, relaxare musculară, bradicardie, diminuarea până la dispariţia totală a secreţiei oculare, reducerea metabolismului la un nivel minim, etc.

Mecanismele somnului.

Alternanţa stării de veghe-somn reprezintă o particularitate a bioritmicităţii proceselor fiziologice, care decurg într-un organism dotat cu sistem nervos. Determinismul bioritmurilor circadiene veghe-somn este reglat printr-un "ceas intern", având o componentă ereditară şi una elaborată în ontogeneză, în funcţie de condiţiile mediului fizic, familial şi social.

O serie de factori, printre care activitatea fizică şi intelectuală, condiţiile de viaţă, variaţiile neperiodice ale programului de lucru etc., pot influenţa durata somnului. Trebuie menţionat efectul emoţiilor şi al durerii asupra ritmului nictemeral (circadian).

Sincronizarea bioritmurilor este controlată de sistemul nervos, endocrin, fiind influenţată de intensitatea luminii şi de alternanţa lumină-întuneric.

Sistemul limbic (în special prin hipocamp) poate produce o stare de excitaţie crescută a formaţiunilor implicate în starea de veghe şi o inhibiţie a celor implicate în somn, producând trezire şi insomnie.

Mecanismele neurofiziologice ale somnului

Asupra mecanismului de producere a somnului au fost propuse mai multe ipoteze.

Conform unei ipoteze somnul este un *proces pasiv,* datorat oboselii neuronilor care menţin starea vigilă, astfel constituind o perioadă de odihnă a creierului. Toate datele investigaţiilor neurofiziologice însă, indică că, în diferite etape ale somnului activitatea neuronală a creierului nu încetează, ci are o complexitate egală cu cea din starea de veghe.

O altă ipoteză – *a inhibiţiei active* - susţine că în creier există centri, care induc în mod activ starea de somn, prin inhibarea sistemului activator ascendent din formaţia reticulară.

În determinarea alternanţei somn-veghe, în afara structurilor participante la starea de conştienţă (trunchiul cerebral şi nucleii bazali, formaţiunea reticulară - sistemul activator ascendent (SAA), hipotalamusul posterior, scoarţa cerebrală, sistemul "centrencefalic"), participă şi unele zone ale somnului în număr de cinci, diseminate în porţiunea anterioară a formaţiunii reticulare a trunchiului cerebral, situate una la nivel bulbar, alta la nivel pontin şi trei la nivelul nucleilor cenuşii centrali.

Se cunosc două tipuri comportamentale de somn: somnul lent (faza clasică a somnului) şi somnul paradoxal.

Somnul lent (somnul cu unde lente sau faza NREM-non-rapid eye movement) este caracterizat electroencefalografic prin unde lente de mare voltaj şi sincrone cu frecvenţa 12-14 cicli pe secundă (c/sec). În această fază a somnului se produc o serie de modificări funcţionale: diminuarea frecvenţei mişcărilor respiratorii cu scăderea ventilaţiei pulmonare, bradicardie, scăderea uşoară a presiunii arteriale prin scăderea volumului sanguin şi vasodilataţie periferică, creşterea uşoară a debitului sanguin cerebral, modificări minime în concentraţia principalilor constituienţi sanguini, creşterea eozinofilelor sanguine şi a STH-lui, scăderea fluxului sanguin renal, uşoară hipotermie, menţinerea reflexelor spinale, reducerea tonusului muşchilor scheletici etc.

În afara modificării conştiinţei, în faza de somn lent se produc şi importante modificări în activitatea SNC: creşterea pragului multor reflexe, posibilitatea apariţiei reflexelor patologice, diminuarea uşoară a reflexelor osteo-tendinoase, contracţia tonică a sfincterelor vezicii urinare şi anal.

Somnul cu unde rapide sau paradoxal (faza REM- rapid eye movement) alternează cu perioadele de somn lent. Denumirea respectivă se datorează faptului, că în această perioadă subiectul este foarte agitat, cu mişcări oculare şi cu modificări fiziologice diferite de cele din faza de somn lent şi care în ansamblu sugerează un somn superficial, deşi în realitate profunzimea somnului este mai mare.

Episoadele de somn rapid apar la om la fiecare 80-120 min, sunt regulate şi durează 5-30 min, fiind ceva mai scurte în prima parte a nopţii, cu tendinţă de mărire spre dimineaţă. Maturizarea mai precoce a structurilor cerebrale arhaice de care depinde somnul paradoxal (trunchiul cerebral, nucleii cenuşii

centrali, hipotalamusul, hipocampul şi sistemul limbic) explică de ce la sugar faza paradoxală a somnului este predominantă, în timp ce la adulţi şi bătrâni durata ei scade.

Somnul paradoxal este caracterizat electroencefalografic prin unde frecvente, (2-6 c/sec) cu voltaj redus şi ocazional cu ritm alfa. Este caracteristică şi apariţia unor salve de unde monofazice cu frecvenţa 2-3 c/sec ("în dinţi de ferestrău"), adesea de amplitudine foarte mare, în special în regiunile frontale, care precedă salvele sau mişcările rapide oculare.

În faza de somn paradoxal se constată abolirea totală a activităţii musculare scheletice, inclusiv a muşchilor antigravitaţionali şi ai cefei, modificări ale ritmului cardiac şi respirator, modificări ale ECG, uşoară tendinţă de creştere a presiunii arteriale, vasoconstricţie periferică, diminuarea motilităţii şi creşterea secreţiei acide gastrice la bolnavii cu ulcere gastro-duodenale, scăderea volumului şi creşterea osmolarităţii urinare, erecţie spontană nocturnă etc.

Se susţine, că somnul paradoxal se produce printr-o stimulare intrinsecă, periodică a sistemului activator ascendent, suprapus peste mecanismele naturale de somn, suficientă pentru a determina visele, însă insuficientă pentru trezirea persoanei. Somnul paradoxal poate fi desemnat şi ca o expresie a unei funcţii periodice de stocare a informaţiei la nivel molecular. Incidenţa relativ crescută a somnului paradoxal în perioada neonatală, când procesele "plastice" ale memoriei sunt cele mai active, justifică ipoteza intervenţiei acestui tip de somn în procesele de memorie.

Somnul paradoxal pare să depindă de un mecanism periodic situat în punte şi, în special, în nucleul reticulat caudal, constituind un "trigger" al activităţii neuronale tonice ascendente de angajare a cortexului cerebral şi a segmentelor eferente şi pare a fi identic cu cel al stării de trezire. O serie de experienţe demonstrează, că multe dintre modificările ce caracterizează componenţa fazică a somnului paradoxal sunt iniţiate printr-o activare a nucleilor vestibulari.

Se presupune, că somnul cu unde rapide joacă un mare rol în maturizarea funcţională a SNC. Unii autori afirmă, că în timpul fazei paradoxale a somnului se produc procese reparative a proteinelor, acidului ribonucleic şi a rezervelor catecolaminice.

Se mai consideră că în faza paradoxală decurg procese esenţiale de consolidare a memoriei. Anume în această fază se produce şi prelucrarea programei de comportament, ce-şi are realizare ulterior în vise. Visele atestă, că somnul nu este o stare total lipsită de conştiinţă ca narcoza sau coma. În timpul viselor se aduce în lumina conştiinţei experienţa anterioară (din punct de vedere fiziologic visele reprezintă o trezire corticală spre lumea interoiară asupra experienţei proprii).

Dacă somnul este considerat ca una din formele de adaptare a organismului la factorii mediului înconjurător, evident că mecanismele serotonin- şi adrenergice ale somnului joacă un rol important în procesele de adaptare în general.

Cele două modalităţi de somn, deşi diferite comportamental, sunt intim legate între ele, în sensul că somnul lent ar acţiona ca un mecanism primar de inducere a somnului paradoxal sau ca o precondiţie a acestuia.

Somnul este unanim considerat ca rezultatul unei activităţi nervoase, dar mecanismele sale fiziologice au fost diferit interpretate: "oboseală sinaptică a neuronilor SAA, suprimarea stimulilor aferenţi interoceptivi activatori, hiperactivitatea centrilor ce induc somnul (prin stimuli monotoni care nu trezesc interes, dar produc fenomenul de obişnuinţă), concomitent cu slăbirea activităţiim centrilor de trezire.

S-au acumulat dovezi care pledează pentru existenţa unor *mecanisme sincronizatoare,* localizate în regiunea rostrală a tractului solitar şi a nucleului reticular ventral adiacent. Ipoteza existenţei, pe lângă sistemul reticulat activator, a unui grup antagonist sincronizator în trunchiul cerebral inferior apare astfel destul de plauzibilă, rămânând însă nerezolvat mecanismul prin care acest grup îşi exercită efectele, precum şi interacţiunea cu SAA. O explicaţie simplă şi atractivă ar fi aceea, că fiecare acţionează de o manieră diferită asupra peacemaker-lui talamic, rezultatul final (somn sau trezire) fiind dependent de gradul relativ al activităţii fiecărui grup. Regiunea sincronizatoare poate opera prin inhibiţia SAA de care este reciproc legată, ambele fiind influenţate de sistemele cortico-reticulate, somnul sau trezirea fiind astfel rezultatul unor interacţiuni mult mai complexe. Distrugerea experimentală a structurilor cerebrale, anterior chiasmei, sau a suprafeţei orbitale neocorticale produce hiperactivitate şi insomnie, iar stimularea cu frecvenţă joasă a acestor regiuni determină sincronizare şi somn.

Mecanismele biochimice ale somnului.

Bazele biochimice ale somnului până în prezent nu sunt pe deplin definite. Este foarte probabil, că aminele biogene şi, în special, serotonina, să inducă şi să controleze stările de veghe şi de somn. Implicarea serotoninei în "biochimia" somnului e sugerată de o serie de constatări. Astfel L-triptofanul creşte faza paradoxală a somnului iar rezerpina, care produce o depleţie a monoaminelor din creier, exercită efect similar.

În favoarea participării aminelor biogene în biochimia somnului pledează şi următoarele constatări experimentale:

neuronii nucleilor rafeului median al trunchiului cerebral conţin cantităţi mari de serotonină, iar porţiunile laterale ale punţii - cantităţi mari de noradrenalină (norepinefrină);

depleţia serotoninei din creier sau blocarea farmacologică a sintezei acesteea produc o dereglare atât a somnului cu unde lente, cât şi a celui paradoxal;

administrarea de 5-hidroxitriptofan (precursor al serotoninei) ameliorează somnul în insomnie;

administrarea de rezerpină – substanţă ce induce depleţia serotoninâei şi norepinefrinei în creier – produce insomnie, în timp ce administrarea de 5-hidroxitriptofan restabileşte rapid somnul lent, însă nu şi cel paradoxal.

În mecanismele biochimice ale somnului un rol important îi revine norepinefrinei. Astfel, drogurile prin inhibiţia sintezei norepinefrinei suprimă somnul rapid, dieta bogată în fenilalanină (precursor al norepinefrinei) provoacă o tulburare atât a somnului, cât şi a memoriei.

Blocarea căilor noradrenergice de către 6-hidroxi-dopa, care diminuează conţinutul de noradrenalină (NA) în mezencefal, reduce starea de veghe şi perioada somnului paradoxal. Amfetamina micşorează durata atât a somnului lent, cât şi a celui paradoxal. Posibil, semnificaţia biologică a somnului constă în menţinerea homeostaziei monoaminergice a creierului.

Există dovezi experimentale care pledează pentru participarea adenozinei la producerea somnului. Injectarea de adenozină în ventriculul cerebral la şobolani, prelungeşte durata somnului lent, pe când cofeina şi alte metilxantine provoacă insomnie prin blocarea receptorilor adenozinici.

Este confirmată reciprocitatea şi conexiunea sistemelor serotonin- şi noradrenergice în mecanismele reglării ciclurilor veghe-somn. Astfel, inhibiţia sintezei serotoninei şi lezarea nucleilor trunchilui cerebral provoacă insomnie, iar lezarea fusului noradrenergic dorsal provoacă hipersomnie, însoţită cu mărirea fazei somnului paradoxal şi a metabolismului serotoninei.

Deşi serotonina participă în reglarea ambelor faze ale somnului, şi în particular a somnului paradoxal, mecanismele de bază a acestuia sunt determinate de sistemul noradrenergic şi, probabil, de sistemul colinergic, de neuroni localizaţi în *locus coeruleus (LC),* de unde începe sistemul ascendent noradrenergic. Astfel, colinoliticele (atropina, hemicolina) administrate direct în LC suprimă faza paradoxală a somnului, fiind un argument in favoarea participării mecanismului noradrenergic în declanşarea somnului rapid.

În prezent, din ţesutul creierului, sânge, lichidul cefalo-rahidian au fost separate substanţe, în special de natură proteică, denumite *"factori ai somnului"* (delta-factor, factorul S etc.), care provoacă somnul cu unde lente. Probabil, în faza cu unde lente a somnului se formează factori, ce activează mecanismele fazei somnului paradoxal. O dovadă a existenţei factorilor umorali este şi posibilitatea reglării umorale a fazelor somnului.

Aceste date privind heterogenitatea somnului de noapte ca aspect electrografic şi comportamental precum şi cele privind stucturile şi mecanismele biochimice implicate în determinarea lui au permis o sistematizare şi o interpretare mai fundamentală cu problemele legate de patologia somnului.

Dereglările somnului

Perturbările somnului sunt frecvent întâlnite. O privare de somn sau o dereglare a ritmului circadian poate să ducă la o deteriorare importantă a activităţii zilnice.

O serie de modificări intrinseci sau extrinseci (mediu, medicamente sau afecţiuni) pot conduce la apariţia unor tulburări de somn sau de ritm circadian.

Tulburările somnului pot fi de ordin *cantitativ* (hiper- sau hiposomnii) şi de ordin *calitativ* (parasomnii).

Dereglările cantitative ale somnului.

Insomnia este o tulburare a naturii şi duratei somnului. Insomnia este subdivizată în dificultăţile de adormire (insomnie de adormire), treziri frecvente şi prelungite (insomnie de menţinere a somnului), sau dorinţa de a adormi în continuare în ciuda unui somn cu o durată adecvată (somn non reparator).

Etiologia insomniilor.

Cele mai frecvente cauze ale insomniilor sunt aferenţele senzitive şi senzoriale intense care duc la o stare de hiperexcitabilitate a sistemelor reticulate de trezire, hiperdinamismele afective corespunzătoare unor situaţii caracterizate prin stress, anxietate sau preocupări "intense", utilizarea unor substanţe medicamentoase (amfetamine, psihotonice, antiserotoninice de tipul paraclorfenilalaninei, cofeină, stricnină, efedrină, atropină şi beladonă, fosfaţi, alcool etilic etc.), bolile psihice (mania, hipomania, schizofrenia, nevrozele, psihozele maniacodepresive), bolile organice ale sistemului nervos central, bolile infecţioase şi febrile, patologiile endocrine (hipertiroidism), bolile organice generale etc.

Patogenia insomniilor.

Mecanismele fiziopatologice responsabile de producerea insomniilor rezidă, probabil, în modificările excitabilităţii formaţiunii reticulare şi a structurilor hipnogene (lezarea lor traumatică, tumori, infecţii). Acestora li se adaugă unele tulburări biochimice interesând monoaminele cerebrale, care, generate în exces produc o stare de hiperexcitabilitate a structurilor "vigilizante" sau alterează inducerea somnului lent din caza deficitului de serotonină.

Tipurile de insomnii.

Insomnia de scurtă durată apare pe parcursul a câteva zile până la trei săptămâni. *Insomnia de lungă durată* sau cronică durează luni şi ani şi prezintă reflexul obişnuit al unei situaţii psihiatrice sau medicale cronice, utilizării unor medicamente sau o tulburare de somn primară.

Din cele mai importante din punct de vedere clinic tipuri de insomnii vom menţiona următoarele.

Insomnia psihofiziologică este o tulburare de comportament în care subiectul e preocupat de faptul că nu poate adormi în timpul nopţii. În acest caz, tulburarea de somn este declanşată de un eveniment afectiv generator de stress. Aceşti pacienţi adorm mai uşor la ore neobişnuite sau atunci când se află în afara locului lor obişnuit.

Insomnia extrinsecă (tranzitorie, situaţională) poate surveni dipă o schimbare de mediu inainte sau după un eveniment vital important, o boală, un accident profesional, un examen etc. Se manifestă prin creşterea perioadei de adormire, treziri repetate sau trezire matinală precoce.

Insomnie de altitudine se întâlneşte în condiţii de hipobarie şi se manifestă prin treziri frecvente după adormire, durata somnului fiind păstrată.

Insomniile viscerale. După cauzele cele mai frecvente ele pot fi digestive (în sindroame dispeptice sau dureroase - ulcer, crize gastrice, constipaţii), cardiace (prin dispnee de decubit în insuficienţele cardiovasculare, crize de angor sau de astm cardiac), pulmonare (astmul bronşic), urinare (nefrite cronice, nicturie, adenoame de prostată cu polakiurie).

Insomnii organice cerebrale din arteriopatii, tumori, debutul unor meningite, sifilisul nervos, coreea acută gravă.

Insomnii endocrine- boala Basedow, discrinii cu hipersimpaticotonie.

Insomnii nevrotice: constituie varietatea etiologică cea mai frecventă. În acest grup se încadrează o mare parte a aşa-ziselor "insomnii esenţiale". Sunt determinate îndeosebi de nevrozele obsesionale, obsesivo-fobice, anxioase şi depresive.

Insomnii psihotice. Se manifestă în deosebi în cadrul psihozelor acute de tip maniacal, delirant sau confuzional. Electroencefalografic se remarcă

importante fenomene de dezorganizare a somnului. O insomnie în aceste cazuri poate preceda o apropiată reacutizare a simptomatologiei.

Insomnii în cursul toxicomaniilor (prin droguri psihotrope, încetarea administrării de hipnoticeâ etc).

Insomnii prin intoxicaţii medicamentoase cu digitală, salicilaţi, efedrină.

Insomnii prin consum exagerat de cafea şi ceai.

Hipersomniile reprezintă un exces de somn, care diferă de cel normal prin durată, profunzimea şi bruscheţea apariţiei. Hipersomnia trebuie diferenţiată de starea comatoasă prin caracterul reversibil al somnului. Dualităţii formelor de somn îi corespunde şi o dualitate a hipersomniilor, unele corespunzând fazei de somn lent, iar altele fazei de somn rapid.

Tipurile de hipersomnii

Din punct de vedere fiziopatologic, se deosebesc hipersomnii simptomatice (secundare) şi hipersomnii paroxistice (narcolepsia, catalepsia), continue şi fincţionale, ce diferă de somnul normal prin durată şi profunzime.

Hipersomnia simptomatică (idiopatică) apare într-o serie de boli cerebrale organice, precum encefalita, encefalopatiile toxice sau metabolice, tumori, accidente cerebrale vasculare sau leziuni traumatice. Spre deosebire de comă, din care pacientul nu poate fi trezit, în hipersomnia simptomatică somnul este discontinuu

Patogenia hipersomniei simptomatice depinde de factorul ce o provoacă. Astfel, în hipersomniile simptomatice din cursul encefalopatiei hepatice (encefalopatia porto-cava din ciroze, tumori hepatice, hepatite etc.) apariţia simptoamelor şi a stării de somnolenţă este atribuită unor substanţe toxice rezultate din alterarea funcţionalităţii hepatice. Dintre acestea, mai cunoscut este amoniacul, care unindu-se cu acidul alfa-cetoglutaric blochează ciclul Krebs, perturbând astfel metabolismul oxidativ al celulei nervoase şi întârziind conducerea sinaptică prin inhibiţia colinesterazei.

Hipersomniile din encefalopatia respiratorie (insuficienţa respiratorie cronică, sindromul Pickwick etc.) au la bază un mecanism fiziopatologic complex. Creşterea rezistenţei cutiei toracice şi a plămânilor, obezitatea excesivă mediastinală şi diafragmală împiedică excursurile respiratorii provoacă hipoventilaţie alveolară, însoţită de hipercapnie. La rândul său, hipercapnia provoacă diminuarea tonusului neuronilor structurilor implicate în mecanismul de trezire şi duce la o stare de somnolenţă permanentă superficială.

Hipersomniile simptomatice sunt întâlnite şi în cadrul unor boli endocrine, mai ales, în insuficienţa corticosuprarenaliană, în hipotiroidie etc.

Unele afecţiuni psihice sunt însoţite de aşa numitele "hipersomnii psihogene" manifestate prin somnambulism, anxietate, schizofrenie, isterie, etc.

Tumorile cerebrale pot produce hipersomnii atât prin afecţiunea directă a structurilor nervoase implicate în mecanismul producerii somnului, cât şi prin hipertensiunea intracraniană.

Hipersomniile în bolile vasculare cerebrale prezintă consecinţa unor tulburări de irigare a regiunilor antrenate (talamus, subtalamus, regiunile pedunculare şi diencefalice).

Hipersomniile funcţionale includ hipersomniile în care nu se poate evedenţia nici o cauză organică generatoare a excesului de somn. Odată cu individualizarea celor două forme de somn s-au creat premize pentru diferenţierea unor hipersomnii funcţionale, ce corespund somnului lent, de altele ce corespund somnului paradoxal (narcolepsia). Sunt descrise unele hipersomnii simple "esenţiale" (diurne sau nocturne) în care somnul, deşi durează mult, nu este însoţit de alte manifestări clinice sau anomalii bioelectrice.

Hipersomniile funcţionale pot dura câteva ore, zile, chiar săptămâni şi pot să apară la intervale de o lună până la câţiva ani. Alte hipersomnii funcţionale sunt însoţite de tulburări ale respiraţiei, aşa-numita *apnee de somn*.

Cea mai importantă formă individualizată clinic este sindromul narcoleptic. ***Narcolepsia*** este definită ca un sindrom de origine necunoscută, caracterizat prin anomalii ale somnului, incluzând somnolenţa diurnă exagerată, somn nocturn patologic şi manifestări anormale ale somnului REM; ultimele apar sub forma instalării bruşte a somnului REM şi a corelatului proceselor inhibitorii caracteristice, cataplexia şi paraliziile de somn; somnolenţa diurnă, cataplexia şi, mai rar, paraliziile de somn şi halucinaţiile hipnagogice sunt simptomele majore ale bolii.

29.7. Dereglările conştiinţei

Conştiinţa desemnează o stare corticală particulară, caracterizată printr-o sensibilitate specială, individuală, la stimuli interni sau externi, marcând o conştientizare a persoanei proprii şi a mediului ambiant. Conştiinţa reprezintă un aspect al funcţionării creierului, este deci un fenomen nervos, propriu organismelor posesoare de sistem nervos central bine dezvoltat, devenind progresiv mai complexă pe măsura dezvoltării filogenetice şi atingând gradul maxim la om odată cu apariţia limbajului – fenomen esenţial, care a contribuit la dezvoltarea ei.

Sunt definite trei niveluri ale conştiinţei:

a) conştiinţa elementară, care asigură nivelul de veghe, de vigilenţă, de prezenţă temporo-spaţială (al cărei substrat neurofiziologic este prezent atât la om, cât şi la animale);

b) conştiinţa operaţional-logică în care procesele intelectuale, perceptuale şi de gândire au coerenţă şi reflectă realitatea în mod real;

c) conştiinţa axiologică, de opţiune pentru anumite valori în funcţie de criteriile sociale.

Conştiinţa presupune *percepţie* (reflectarea în SNC a evenimentelor din lumea înconjurătoare), *memorie* (un stocaj şi destocaj continuu de informaţii asupra evenimentelor interne sau externe), *integrare gnostică, atenţie, activitate voliţională, afectivitate etc.* Nivelul conştiinţei depinde de nivelul de excitabilitate cerebrală, impunând sistemului nervos iniţial starea de veghe.

Prin urmare, conştiinţa desemnează funcţia de sinteză integrativă a întregului sistem nervos, care pe fundalul stării de veghe, integrează mesagele parvenite prin aferenţele senzitivo-senzoriale din mediul extern sau intern al organismului.

Aspecte morfo-funcţionale.

Conştiinţa implică existenţa şi funcţionarea unui complex de sisteme aferente senzitivo-senzoriale şi a unor centri coordonatori, flexibili funcţional, care înregistrează, transformă în mesaj şi coordonează efectele stimulilor. La nivelul centrilor mesajele capătă o anumită semnificaţie, sunt integrate, iar răspunsurile sunt ulterior îndreptate pe căi eferente.

Există patru formaţiuni nervoase importante responsabile de activarea şi de trezirea corticală, respectiv de întreţinerea stării de veghe:

- formaţia reticulară a trunchiului cerebral (îndeosebi din mezencefal, constituind sistemul activator ascendent (SAA), care deţine rol fundamental în menţinerea stării de veghe, fără de care discriminările senzitivo-senzoriale, ca şi efectele eferente adecvate, ar fi imposibile;
- talamusul nespecific, cuprinzând sistemul de proiecţie difuz talamic (S.P.D.T.);
- hipotalamusul posterior care ca şi S.P.D.T. face parte de asemenea din formaţia reticulară;
-scoarţa cerebrală şi, în special allocortexul, rinencefalul, sistemul limbic, cornul Ammon, hipocampul şi amigdala.

Sistemele de conducere a excitanţilor către cortexul cerebral se subdivizează în:

-sistemul specific, ale cărui căi primesc impulsuri nervoase numai de la un anumit tip de receptori specializaţi, conducându-le ulterior pe căi pansinaptice, cu viteză mare şi proiectându-le în mod localizat pe ariile corticale specializate ale analizatorului respectiv;

-un sistem nespecific, din care face parte şi formaţia reticulară pe ai cărei neuroni converg impulsuri care insinuează informaţii multisenzoriale şi care sunt conduse pe căi multisinaptice cu viteză mai mică şi sunt proiectate difuz pe întreg cortexul.

Fluxul continuu al impulsurilor reticulare ascendente menţine o depolarizare a neuronilor cerebrali şi această depolarizare subliminară, care pune scoarţa în stare de veghe sau de alertă, facilitează acţiunea impulsurilor senzoriale şi asociative specifice.

Un nivel normal al conştiinţei este funcţie de activare a emisferelor cerebrale de grupele neuronale, având sediul la nivelul S.R.A. din trunchiul cerebral. Toate aceste elemente, precum şi interconecsiunile lor trebuie să rămână intacte pentru ca starea de conştiinţă să fie normală.

Formaţiunile centrale pentru a funcţiona normal au nevoie de anumite condiţii: integritate anatomică, activitate metabolică normală (oxigenare corespunzătoare, metabolism glucidic intracelular normal etc.), homeostazia hidro-electrolitică şi acido-bazică etc. În cazul în care una sau mai multe din aceste condiţii nu sunt asigurate, se produc alterări ale funcţiei formaţiunilor centrale integrative, având drept urmare tulburări ale stării de veghe până la pierderea cunoştinţei.

Dereglările de conştiinţă.

Etiologia. Diverşi factori pot induce dereglări de conştiinţă sub aspecte diferite, de la tulburări uşoare – cum ar fi stările de agitaţie, obnubilare, letargie, până la abolirea completă a acesteea în starea de comă.

Factorii etiologici se pot grupa în *primari* (acţionează direct asupra SNC - traume, infecţii, intoxicaţii exogene cu toxine neuro- şi psihotrope, dereglări cerebrovasculare şi de lichid cefalorahidian, neoplazii) şi *secundari* (procese patologice extracerebrale cu implicarea ulterioară a structurilor nervoase - insuficienţa respiratorie, circulatorie, hepatică, renală, dereglări endocrine, metabolice etc).

Patogenia este determinată atât de caracterul factorului patogen, cât şi de particularităţile morfo-funcţionale ale structurilor nervoase implicate în procesul patologic.

Astfel, în afecţiunile *primare* ale SNC drept factor patogenetic se pronunţă diminuarea debitului sanguin cerebral, care ulterior induce dereglarea metabolismului neuronal şi glial.

În afecţiunile *secundare* ale SNC mecanismele patogenetice sunt multiple (hipoxia şi hipercapnia, hiperamoniemia, alcaloza, intoxicaţia cu produşi nedetoxicaţi, tulburări electrolitice grave etc.).

Clasificarea dereglărilor de conştiinţă.

Alterările de conştiinţă se clasifică în cele de scurtă şi lungă durată.

Din alterările de conştiinţă de scurtă durată fac parte lipotimia şi sincopa.

Lipotimia (leşinul) reprezintă o tulburare parţială a conştiinţei indusă de un şir de factori, precum ortostaţiunea, mediul ambiant inadecvat, tensionare psihică etc. Persoana ameţeşte, devine palidă, prezintă epigastralgii, sialoree, diaforeză, tulburări vizuale etc.

Sincopa(din grecescul synkoptein - a tăia) este o scurtă pierdere de conştiinţă ce rezultă dintr-o scădere acută a fluxului sanguin cerebral, cu suprimarea totală a funcţiilor vitale, consecinţă a insuficienţei activităţii cardiace, respiratorii şi suprimării irigaţiei cerebrale. Durează câteva secunde până la minute. Bolnavul cade brusc, este inert, hipoton, pulsul slab, aritmic,

zgomotele cardiace slabe, presiunea arterială foarte scăzută. La ieşirea din sincopă prezintă amnezie pentru perioada crizei.

Cauzele sincopelor sunt extrem de variate, dar mecanismul patogenic este comun – reducerea aportului de oxigen la nivelul SNC cuplată cu insuficienţa mecanismelor compensatorii, datorită fie unei reduceri reflexe a întoarcerii venoase la inimă, fie răspunsului inadecvat al inimii la necesităţi crescute care cer o creştere a debitului cardiac.

Sincopele se clasifică în *cardiace* (în aritmii, ateroscleroză coronariană obstructivă, tumori atriale (mixoame) şi trombozele valvelor, stenoze orificiale şi boli congenitale ale cordului), v*asodepresoare* (emotive şi reflexe), *posturale* (hipotensiunea ortostatică) si a.

Din alterările de conştiinţă de lungă durată fac parte obnubilarea, soporul, stuporul, coma.

Obnubilarea cunoştinţei reprezintă reducerea stării de veghe şi vigilenţei, care poate include h*iperexcitabilitate şi iritabilitate* ce alternează cu o *stare de somnolenţă* (implicând dereglări de atenţie).

Soporul reprezintă o obtuzitate sau lentoare mintală, o reducere uşoară până la moderat a stării de alertă, acompaniată unui interes scăzut faţă de mediul ambiant.

Stuporul este o stare de somn profund sau o stare de areactivitate comportamentală similară, în care subiectul poate fi trezit numai prin stimuli puternici şi repetaţi.

Coma reprezintă un sindrom clinic caracterizat printr-o gravă perturbare cantitativă a conştiinţei cu alterarea profundă a funcţiilor de relaţie şi păstrarea până la un anumit grad a celor vegetative (respiraţia, circulaţia).

Deşi această stare clinică de gravitate extremă se aseamănă cu somnul, ea se particularizează prin aceea, că în comă pacientul devine areactiv la stimuli de orice natură.

Etiologia. Deseori coma survine după o criză epileptică, hemoragie subarahnoidiană, supradozare medicamentoasă, diabet etc.

Fiziopatologia comei se bazează fie pe o distrucţie mecanică a teritoriilor cheie din trunchiul cerebral sau a cortexului (coma anatomică), fie pe o dereglare globală a proceselor metabolice cerebrale (coma metabolică).

Medicamentele depresoare a SNC, anestezice şi unele toxine endogene pot produce o comă prin inhibiţia simultană a sistemului reticularascendent (SRA) şi a cortexului cerebral.

Mecanismele fiziopatologice de producere a sindromului comatos variază în funcţie de etiologie şi localizarea leziunilor cerebrale. Din acest punct de vedere există trei categorii majore de comă:

-come toxico-metabolice (afectarea globală a metabolismului cerebral);

-come prin leziuni supratentoriale;

-come prin leziuni subtentoriale.

De exemplu, în *coma uremică,* prevalează întoxicarea organismului cu produşi azotaţi (uree, creatinină, acid uric), la care se adaugă tulburări grave ale echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, hiperkalemie etc.

În *coma hepatică* pe prim plan se situează hiperaminoacidemia, hiperamoniemia, alcaloza, hipoxia cerebrală. Acţiunea toxică a amoniacului asupra ţesutului nervos s-ar datora acţiunii nefavorabile asupra proceselor funcţionale prin blocarea acidului alfa-cetoglutaric, acidului glutamic şi sustragerea ATP, necesar altor procese funcţionale ale celulei nervoase. Astfel, comele hepatice sunt produse deci: de trecerea în circulaţia generală a produşilor de digestie intestinală nedetoxifiati de ficat, de tulburări electrolitice grave, exces de proteine alimentare, prezenţa unui aldosteronism cu tendinţa la retenţie hidrică şi edem cerebral.

În *coma diabetică* se instalează un dezechilibru hidro-electrolitic, realizându-se în final o hipertonie plasmatică, hemoconcentraţie accentuată şi deshidratare celulară. Deshidratarea este produsă prin glucozurie şi poliurie şi implică creşterea corpilor cetonici în sânge, cu majorarea concentraţiei radicalilor acizi. Cetoacidoza diabetică asociată tulburărilor hidro-electrolitice determină grave tulburări metabolice la nivelul SNC, prin perturbarea echilibrului de membrană celulară, prin ieşirea ionilor de potasiu din celulă şi influxul ionilor de sodiu. În patogenia comei diabetice un rol important i se atribuie reducerii consumului de glucoză în ţesutul cerebral şi scăderii progresive a consumului de oxigen. S-a sugerat, că cetoacidoza ar împedica

utilizarea glucozei celulare prin inhibarea penetraţiei ei intramitocondriale-fenomen ce constituie rezultatul tulburărilor ionice, care antrenează, la rândul lor, un edem mitocondrial. Se încearcă explicarea tulburărilor neurologice din coma diabetică prin concentraţia crescută de GABA, care ar determina o inhibiţie directă a transmiterii neuronale.

Coma eclamptică (toxicăză gravidică sau pseudouremia) se realizează prin creşterea bruscă a presiunii intracraniene în edem cerebral şi ischemie, vazoconstricţie arterio-venoasă, care duce la stază, cu creşterea permeabilităţii şi edem. Se produce în acest fel o jenă în circulaţia lichidului cefalorahidian şi în interiorul sistemului nervos central, cu tulburări de nutriţie a celulelor nervoase. În cazul dat, coma se accentuează şi prin instalarea insuficienţei renale.

În *coma prin procese expansive intracraniene* se produc fenomene de focar, asociate cu un sindrom de hipertensiune intracraniană, şi semne de compresiune ale trunchului cerebral - anizocorie cu midriază şi tulburări cardio-respiratorii grave.

Ca mecanism etiopatogenetic în *coma din insuficienţa respiratorie* se particularezează hipercapnia.

În *comele tireotoxice*, în urma măririi consumului celular de oxigen sub efectul excesului catecolaminic şi tiroxinic, se crează tulburarea metabolismului celular, cu acidoză plasmatică şi transmineralizare, o suferinţă celulară generalizată cu predominanţă cardiacă şi nervoasă (hipotalamică şi corticală).

În patogenia *comelor vasculare cerebrale* (hemoragia, ischemia,embolia cerebrală şi encefalopatia hipertensivă) se pronunţă diminuarea debitului cerebral cu dereglarea ulterioară a metabolismului neuronal sau glial, atât prin deprivarea de oxigen, substraturi energetice şi cofactori metabolici, cât şi prin acumularea de cataboliţi.

Decesul cerebral este starea în care toate funcţiile cerebrale, inclusiv cele corticale, subcorticale şi ale trunchiului cerebral sunt ireversibil pierdute, cu pierderea ulterioară a controlului asupra centrilor inferiori responsabili de a coordona respiraţia şi cu absenţa activării cortexului cerebral prin căile reticulare ascendente.

Etiologia: traumatismul craniocerebral, hemoragia intracraniană spontană (anevrism, hemoragie hipertensivă). Celelalte cazuri de moarte cerebrală sunt secundare ineficienţei tratamentului într-o gamă de boli neurologice (tumori, infecţii) sau după eşecul resuscitării cardiopulmonare în cazurile morţii provocate de cauze extracraniene.

29.8. Dereglările activităţii nervoase superioare. Nevrozele.

Nevroza, potrivit concepţiilor contemporane, se determină ca o boală, condiţionată de situaţia conflictuală psihogenă acută sau cronică extraordinară în urma tulburării interrelaţiilor umane, ce se manifestă cu precădere prin dereglarea funcţiilor sistemelor emotiv, vegetativ şi endocrin.

Nevroza se caracterizează prin reversibilitatea dereglărilor patologice, independent de vechimea procesului, prin specificitatea manifestărilor clinice cu dominarea perturbărilor emoţional afective şi somatovegetative, prin păstrarea atitudinii critice a pacientului faţă de boală. Particularităţile tabloului clinic al nevrozei depind nu numai de caracterul situaţiei conflictuale şi emotive, dar şi de personalitatea individului, specificând diverse variante clinice.

Etiologia nevrozelor.

În prezent e acceptată concepţia unei etiologii multifactoriale a nevrozelor. Diversitatea factorilor etiologici se poate grupa în trei categorii: biologici, sociali, psihogeni. Fiecare din factorii etiologici deţine ponderea respectivă în instalarea unui anumit tip de nevroză.

Nevroza se consideră ca reacţie la amploarea stressului psihosocial, proporţională cu poziţia socială a individului. Patogenitatea circumstanţelor vitale se manifestă doar în combinare cu atitudinea individului faţă de ele. Astfel, patogenia nevrozei este o reacţie la stress a unui psihic vulnerabil, cu un conflict interior dureros, la persoanele neantrenate sau depăşite ca poziţie socială şi pregătire, de răspunderile sociale mereu în creştere.

Patogenia nevrozelor.

Conceptul neurodinamic al nevrozelor prezintă prima încercare de a explica mecanismele de formare a nevrozelor, bazându-se pe conceptul lui I.Pavlov despre tipurile activităţii nervoase superioare. Astfel, prin nevroză se subînţelege dereglarea de lungă durată a activităţii nervoase superioare provocată de supraîncordarea proceselor nervoase din scoarţa cerebrală sub acţiunea excitantilor neadecvaţi ai mediului ambiant. Tipul activităţii nervoase

superioare deţine rolul de substrat care fie că predispune, fie că împiedică dezintegrarea proceselor nervoase (neurastenia apare la indivizii ci tipul slab dezechilibrat sau puternic; isteria - la indivizii cu prevalarea subcortexului etc).

Conform acestui concept, la baza activităţii nervoase superioare stă corelarea a trei sisteme: subcortexul (instinctele), sistema de semnalare corticală, care reflectă lumea înconjurătoare şi sistema de semnalare, care asigură interacţiunea individului cu sfera cocială. Pentru nevroze este caracteristică dezintegrarea activităţii sistemelor respective şi a interrelaţiilor dintre ele, ce îşi găseşte exprimare intr-o diversitate de forme clinice.

Studiile neurofiziologice contemporane au permis aprofundarea concepţiilor lui I.Pavlov despre mecanismele patogenetice ale nevrozelor. Datorită lor a fost elucidat rolul formaţiei reticulare în determinarea substratului morfologic al acţiunilor asupra scoarşei cerebrale din partea regiunilor subcorticale, au fost explicate mecanismele corelaţiei dintre dereglările activităţii nervoase superioare şi tulburările vegetativ-endocrine.

În patogenia nevrozelor un rol important îl deţin două mecanisme fiziopatologice: activarea sistemelor aferente şi eferente ale creierului şi dezechilibrul activităţii integrative ale creierului, îndeosebi al complexului limbico-reticular, ce posibil determină tipul nevrozei. Astfel, patologia complexului hipotalamus – regiunea frontală a scoarţei cerebrale induce nevroza isterică sau cea obsesivă, pe când disfuncţia complexului hipocamp-amigdalar provoacă neurastenia.

La baza formării *nevrozelor experimentale* drept factor patogenetic serveşte următoarea triadă "informaţională":

1. necesitatea prelucrării unui volum mare de informaţie;
2. deficitul de timp predispus creierului pentru prelucrarea informaţiei respective;
3. nivelul înalt al motivaţiei.

E necesar de menţionat, că nevrozele experimentale şi cele clinice nu sunt identice - nevrozele experimentale servesc doar drept model al celor clinice şi sunt predestinate pentru determinarea legităţilor biologice ale dereglărilor nevrotice.)

Conceptul neurochimic al nevrozelor se bazează pe teoria lui H. Selye despre stres, îndeosebi cel emotiv, determinând nevroza drept model de stres emoţional cronic. Examenul biochimic relevă perturbări cantitative esenţiale ale catecolaminelor, în special al adrenalinei şi noradrenalinei, la indivizii cu nevroze. Caracterul schimbărilor metaboliţilor şi predecesorilor acestora depinde de tipul nevrozei. Astfel, cel mai jos nivel al dopaminei a fost stabilit în neurastenie, pe când la bolnavii cu obsesii nivelul catecolaminelor depăşeşte cel normal.

Un mare rol în patogenia nevrozei i se atribuie *complexului hipotalamus-hipofiză-suprarenale,* care participă în menţinerea homeostazei fiziologice şi emoţionale. La indivizii cu nevroze se apreciază o diminuare cantitativă a glucocorticoizilor şi creşterea nivelului mineralocorticoizilor. Se presupune, că hipersecreţia îndelungată a catecolaminelor sub acţiunea factorilor stresanţi în cadrul nevrozelor induce micşorarea funcţiei sistemului hipofizar suprarenal, datorită secreţiei excesive a hormonului adrenocorticotrop.

În patogenia nevrozelor se implică şi structurile serotoninergice ale hipotalamusului şi a mezencefalului (nivelul serotoninei creşte doar în stresul de scurtă durată, pe când în cel îndelungat activitatea sistemei enterohromafine rămâne pe parcurs stabilă).

În procesele de activare aferentă a scoarţei paralel cu mecanismele adrenergice se implică şi cele colinergice. Experimental s-a determinat o disociere a mediatorilor in neurastenie: nivelul ecscreţiei catecolaminelor creşte, pe când cel al acetilcolinei se micşorează. Nevrozele obsesive se caracterizează printr-un paralelism al activităţii cuplului acetilcolină-adrenalină.

Un rol determinant în patogenia reacţiilor vegetative în cadrul nevrozelor i se atribuie histaminei- substanţă cu acţiune preponderent parasimpatică, care se include în mecanismele nervoase centrale şi periferice. Histamina creşte sinteza acetilcolinei, concomitent inhibă activitatea colinesterazei.

Învestigările biochimice relevă unele dereglări ale proceselor metabolice la bolnavii cu nevroze, în particular al metabolismului glucidic, lipidic, al sărurilor minerale şi al celui energetic. Astfel, s-a stabilit o reactivitate mărită a sistemelor ce reglează nivelul glucozei în sânge, o tendinţă spre hipocaliemie, hipofosfatemie, hipernatriemie însoţită de eozinofilie, hipoholesterinemie, activarea peroxidării lipidelor, diminuarea proceselor

anaerobe, însoţită de creşterea celor aerobe ale metabolismului energetic, ultima fiind considerată drept reacţie de adaptare survenită în urma deminuării proceselor metabolice din scoarţa cerebrală la indivizii cu nevroze.

În nevroze se relevă tendinţa de creştere a concentraţiei bazale în plasmă a alfa- şi gama –endorfinei, îndeosebi în neurastenie şi nevroza obsesivă.

În patogenia nevrozelor se proeminează o corelare bine determinată între starea funcţională a SNC şi nivelul activităţii sistemelor hipofizar-adrenalice, simpato-adrenalice, enterocromafine, al glandei tiroide, etc., care în mare măsură determină complexitatea reacţiilor biologice în această patologie. Astfel, stresul psihoemoţional, care serveşte drept cauză patogenetică a nevrozei, iniţiază atăt dereglări funcţionale ale sistemului nervos central, căt şi morfologice: destrucţie membranală, degenerarea neuronală, dereglări microcirculatorii locale etc.

Dependenţa stării emotive, funcţiilor vegetative şi endocrine de starea funcţională a complexului limbico-reticular, a hipotalamusului şi a altor stucturi ale creierului este indiscutabilă.

Dereglările funcţiilor hipotalamusului şi ale regiunilor din vecinătatea lui provocate de anumite cauze, provoacă o dezintegrare monotipică a activităţii sistemelor emotive, vegetative şi endocrine. În cazul, în care aceste dereglări survin consecutiv unei situaţii conflictuale, acestea sunt considerate de *natură nevrotică*, iar dacă sunt postinfecţioase sau posttraumatice se consideră de *tip nevrotic*. În ambele cazuri tabloul clinic constă din îmbinarea simptomelor de labilitate emotivă şi vegetativă cu dezechilibrul endocrin.

Atât stările dr natură nevrotică, cât şi cele de tip nevrotic sunt însoţite, de regulă, de manifestări secundare de insuficienţă de atenţie, memorie, de epuizarea psihică, toate fiind incitate de reducerea funcţiilor complexului limbico-reticular, ce activează scoarţa cerebrală.

Nevroza reprezintă o dereglare psihogenă a activităţii complexului limbico-reticular, care apare la dezintegrarea funcţiilor sferelor emotive, vegetative şi endocrine. Această dereglare este mai accentuată în cazul, în care trauma psihică a fost precedată de boli, intoxicaţii sau pe teren genetic nefavorabil.

Conţinutul sindroamelor neuropatologice în caz de nevroze este determinat de nivelul formaţiunilor SNC ce intră în componenţa *sistemelor patologice*.

Pentru majoritatea nevrozelor e caracteristică şi dereglarea funcţiilor viscerelor. Anume acest proces de “dizreglare” e considerat ca fiind primordial în patogenia tuturor dereglărilor SNC, şi în particular a nevrozelor. Chiar şi în cazul, în care dereglările nevrotice apar în urma afectării nemijlocite a structurilor nervoase, în mecanismele lor patogenetice se includ perturbări ale proceselor neurochimice şi biofizice.

Astfel, dereglările nevrotice prezintă o patologie dizreglatorie a sistemului nervos, care se manifestă la diferite niveluri de organizare morfo-funcţională prin mecanisme patogenetice proprii nivelului respectiv. Aici pot fi menţionate următoarele: dereglarea proceselor membranare şi funcţiei canalelor ionice, interacţiunea mesagerilor secundari în sistemul semnalizării intracelulare, perturbarea transmiterii informaţiei, dereglarea sintezei, stocării şi recepţionării substanţelor, care realizează interacţiunea intercelulară.

Un rol important în patogenia nevrozelor revine particularităţilor genotipului şi dereglărilor proceselor genomice ale neuronului (supresia şi expresivitatea genelor, apariţia genelor recombinate etc.).

Factorii genetici deţin un rol important în producerea nevrozei anxioase şi a celei obsesionale; ei sunt insignifianţi în depresiunile nevrotice, isteria de conversiune şi tulburările de tip fobie simplă. Conform ultimelor date, din tulburările anxioase numai anxietatea generalizată ar avea un substrat genetic neimportant, pe când forma panică şi agrofobia conţin în patogenia sa un factor ereditar important.

Ca consecinţă sau expresie a patologiei dizreglatorii a SNC, inclusiv a nevrozelor, poate fi menţionată ieşirea de sub control a structurilor nervoase, hiperactivarea neuronilor, formarea “generatorilor excitaţiei patologice mărite” şi a sistemelor patologice. Astfel, în cadrul nevrozelor se formează sisteme patologice, în care în calitate de verigă definitivă evoluează un organ visceral concret, dereglarea funcţiei căruia determină tabloul clinic al sindromului neurovisceral.

Simptoamele neurosomatice ale nevrozei pot anticipa cele psihonevrotice şi persista după dispariţia clinică a acestora.

În patogenia nevrozei se evidenţiază două forme de dereglare a activităţii creierului: tulburări cauzate de *astenizarea* sistemului nervos şi tulburări cauzate de funcţionarea *sistemei patologice*. Un rol important se atribuie insuficienţei funcţionale a proceselor nervoase, perturbării metabolismului, influienţelor patogene exo- şi endogene. Nevroza poate fi expresia diminuării funcţionale a sistemelor fiziologice, sub acţiunea sistemelor patologice, care pot provoca fie o inhibiţie radicală a structurilor nervoase, fie abolirea funcţiilor acestora.

Orice sindrom nevrotic reprezintă o exprimare concretă a dereglărilor activităţii nervoase superioare şi a comportamentului. La indivizii cu tipul inert al activităţii nervoase superioare un excitant emoţional sau biologic poate provoca dereglări profunde şi persistente în sfera psiho-emoţională. Aceleaşi dereglări survin şi la indivizii cu tipul labil al activităţii nervoase superioare, doar în cazurile influienţelor psihotraumatizante cronice.

Se presupune formarea unor determinante patologice atât în sfera sistemului nervos central, cât şi în comportamentul psihic, activate de stimuli specifici, ce au provocat formarea acestora.

S-a elaborat şi ipoteza existenţei în creier a *"punctului de veghe"*, care reprezintă o formaţiune a creierului de o excitabilitate selectivă avansată şi care apare sub acţiunea unor excitanţi de situaţie, având rol de mecanism declanşator al procesului patologic în SNC. Aceste "puncte de veghe" se pot forma în creier în diverse situaţii, dar dispar odată cu lichidarea acţiunii stimulilor ce le-au generat. În cazul când "punctele" persistă timp îndelungat şi provoacă reacţii, ce nu mai corespund necesităţilor organismului şi situaţiei respective, ele î-şi asumă rolul determinantelor sistemelor patologice a comportamentului neadecvat sau patologic.

Clasificare nevrozelor.

Se disting următoarele forme principale de nevroze: forma *astenică* (neurastenia, psihastenia), *isterică* (isterio-neurastenia) şi *obsesivă.* Această clasificare a nevrozelor este în conformitate cu conceptul lui I.P.Pavlov despre tipurile activităţii nervoase superioare la om:

- puternic, neechilibrat, mobil; corespunde temperamentului coleric;
- puternic, echilibrat, mobil; corespunde temperamentului sanguinic;
- puternic, echilibrat, inert; corespunde temperamentului flegmatic;
- slab, neechilibrat; corespunde temperamentului melancolic.

Ca parametri ai activităţii nervoase superioare servesc capacitatea consolidării reflexului condiţionat, expresivitatea şi trăinicia lui, forţa inhibiţiei interne şi externe, viteza iradierii şi concentraţiei proceselor de excitaţie, gradul flexibilitatăţii la influenţe psihice patogene.

În compartimentul nevroze sunt incluse şi astfel de forme nozologice cum ar fi enurezisul, crampele profesionale, ticul nervos, situaţii nevrotice particulare.

Nevroza astenică (neurastenia) a fost descrisă de medicul american Gh. Bard (1869) ca o boală, ce apare în urma unei lupte supraîncordate pentru existenţă. Actualmente neurastenia se consideră una din formele fundamentale de nevroză. Ea apare mai frecvent la persoanele cu tip nervos echilibrat în urma supraâncordării proceselor nervoase fundamentale (excitaţiei sau inhibiţiei), provocate de excitanţi cu forţă exagerată sau la acţiune îndelungată sau din cauza alternării rapide a acţiunii factorilor excitativi şi celor inhibitori ("ciocnirea" proceselor de excitaţie şi inhibiţie).

Deoarece inhibiţia activă internă este un proces mai fragil şi mai vulnerabil, ea se afectează în primul rând. În acest mod, esenţa patofiziologică a nevrozei astenice constă în predominarea proceselor de exitaţie asupra inhibiţiei atenuate. Din această cauză tabloul clinic al maladiei se manifestă prin excitabilitate exagerată, iritabilitate, irascibilitate.

Neurastenia este provocată mai frecvent de situaţii conflictuale persistente, ce duc la o suprasolicitare emotivă îndelungată, deşi poate fi şi consecinţa unui stres emotiv acut. Factorii, ce provoacă boala sunt foarte diferiţi: situaţii nefavorabile familiare sau profesionale, sărăcia materială, ruinarea stereotipului vital, neîncrederea în ziua de mâine, emoţiile negative etc.

Baza clinică a sindromului neurastenic o costituie excitabilitatea exagerată şi epuizare uşoară, ce se manifestă prin impulsivitate, hipersenzitivitate la durere, lumină, excitanţi tactili şi auditivi, percepere acutizată a impulsaţiei din ţesuturi şi organe, care provoacă parestezii sau sinestezii în cutia toracică, în abdomen sau în alte organe viscerale, fiind diagnosticate ca nevroze cardiace cardiovasculare, intestinale etc. Este caracteristică şi cefaleea cu caracter constrictiv ("simptomul de cască" descris de Hipocrate), labilitatea emotivă şi vegetativă, hiperreflexia, dermografism

modificat, hiperestezie totală, distragere, epuizare exagaretă, scăderea potenţei sexuale, frigiditate şi dismenoree.

Nevroza isterică (isterio-neurastenia) este cunoscută din antichitate, termenul "isterie" aparţinând filozofului antic grec Platon.

I.Pavlov considera, că această formă de nevroză apare la indivizii cu tip "artistic" şi activitate corticală slabă.

Manifestările isteriei pot fi apreciate ca o particularitate de "refugiu" în boală sau a un "deşeu" involuntar apărut în starea agravată a bolnavului, stimulat de cei din jur prin compătimire şi atenţie exagerată. Persoanele cu isterie percep boala cu o "plăcere condiţionată", şi nu doresc să se trateze. Pe fundalul creşterii labilităţii emotive şi vegetative sunt posibile diverse tulburări funcţionale, ce pot imita forme de patologie organică. Bazându-se pe cunoştinţele dobândite şi pe comportările altor bolnavi, istericii reproduc cu succes tabloul clinic al diverselor boli cu procese distructive în sistemul nervos şi în alte organe şi ţesuturi ("marea simulantă").

Manifestările isteriei survin atât în urma consolidării şi amplificării diverselor tulburări funcţionale primare neisterice, cât şi sub influenţa mecanismului de sugestie şi autosugestie conform închipuirilor bolnavului despre simptomele unei sau altei boli imitate de el. Bolnavii au o "plăcere şi dorinţă condiţionată". Caracterul acestor închipuiri în limite mari poate condiţiona o variabilitate neobişnuită a tabloului clinic al neurozei. Cu toate acestea, isteria ce caracterizează şi prin particularităţi specifice: bolnavii se poatră demonstrativ şi în acelaşi timp se crează impresia că pentru ei manifestările bolii sunt neînsemnate. Ei se supun foarte uşor autosugestiei, ce condiţionează diversitatea tabloului clinic. Deseori e posibilă şi sugestia conştientă sau inconştientă ce vine de la medic sau de la cei ce-l înconjoară.

Multitudinea manifestărilor clinice include dereglări vegetative, de motilitate, sensibilitate şi ale activităţii nervoase superioare. Accesele isterice se caracterizează printr-un polimorfism deosebit şi apar, de regulă, în prezenţa apropriaţilor, medicilor şi niciodată nu sunt precedate sau însoţite de traume esenţiale, durata lor depinzând de comportamentul celor din jur. Caracterul acceselor este diferit şi se asociază frecvent cu reacţii emotive fulgerătoare şi poze cu manierism.

Tulburările de motilitate se manifestă prin diferite pareze, paralizii şi contracturi isterice, imposibilitatea efectuării mişcărilor complicate, hiperkinezii şi crizele isterice, ce apar în situaţii emotive importante. Spre deosebire de accesul epileptic, în timpul accesului isteric bolnavul nu pierde cunoştinţa şi contactul cu mediul înconjurător; nu-şi muşcă limba, reacţiile fotopupilare, reflexele conjunctivale şi corneene se păstrează, nu se constată reflexele patologice.

Tulburările de sensibilitate se manifestă prin anestezie locală sau prin hiperstezie; sunt multiforme după caracter si localizare (durerea isterică, cefalee de tip "cui bătut", artralgii isterice, schiatică isterică etc.).

Dereglările isterice ale văzului se manifestă deseori prin îngustarea concentrică a câmpului vizual (scotomi, hemianopsie, amauroză totală), în timp ce reacţiile fotopupilare, acomodaţia şi convergenţa se păstrează.

O situaţie analogică se observă şi în cazul surdităţii isterice: bolnavul nu aude ceea ce i se vorbeşte, în schimb reacţionează la un zgomot surprinzător. Deseori apare mutism isteric, bâlbâială şi afonie isterică, stare hipnogogică a conştiinţei, stupoare pseudocatatonică icterică.

Tulburările vegetative isterice se manifestă prin senzaţii de nod în gât, disfagie, vomă, meteorism etc.

Spre deosebire de alte forme de nevroze, isteria se caracterizează prin amprenta majoră a particularităţilor individuale ale bolnavului, care în mare măsură determină specificul psihopatologic.

Manifestările isteriei îndelungate prevăd o corelare deosebită a dereglărilor emoţional-afective, fobiilor, asteniei şi a stărilor ipohondrice, ce determină, la rândul său, existenţa a trei variante ale isteriei: ipocondrică, fobică şi depresivă.

Nevroza obsesivă (obsesivo-fobică) apare în situaţii conflictuale la persoanele cu trăsături de caractre alarmant ipohondrice, la care gândirea logică predomină asupra sentimentelor. Bolnavii cu nevroză obsesivă nu sunt siguri de acţiunile lor, fixează legăturile dintre unele împrejurări inofensive pentru ei cu succesul sau insuccesul personal. Teama insuccesului şi îndoielile servesc drept cauză a nesiguranţei sale în deciziile luate, privind acţiunile proprii. La aceşti bolnavi pot apărea diferite fobii: algofobia (teama de durere), claustrofobia (teama de spaţii închise), agrofobia (teama de spaţii deschise), hematofobia

(teama de sânge), cardiofobia (teama de patologie cardiacă), cancerofobie (teama de cancer) etc.

Mai rare, dar tipice pentru nevroza obsesivă sunt gândurile, amintirile, mişcările obsesive, care în afară de caracterul său obsesiv, se mai caracterizează prin conştientizarea efectului patogen şi au o atitudine critică faţă de acestea.

O manifestare frecventă a obsesiilor sunt *ritualurile* - mişcări şi acţiuni obsesive, însoţite de îndoieli, teamă şi spaimă efectuate în contradicţie cu raţiunea, în speranţa evitării unor întâmplări nefericite.

29.9. Dereglările licvorogenezei şi licvorodinamicei

Lichidul cefalorahidian (LCR) reprezintă lichidul biologic conţinut în spaţiile anatomice formate în procesul ontogenezei a tubului neural primitiv (sistemul ventricular al encefalului şi canalul ependimar spinal) şi în spaţiul subarahnoidian (spaţiul format în leptomeninge).

Cele două zone anatomice menţionate, care au primit denumirea de *spaţii lichidiene*, comunică între ele la nivelul ventriculului IV. Se realizează astfel un sistem unic, care permite circulaţia LCR într-un flux de scurgere direcţionat din ventriculii cerebrali către spaţiul subarahnoidian pericerebral. La acest nivel vilii arahnoidieni din apropierea sinusurilor venoase durale endocraniene realizează resorbţia LCR.

În SNC există două bariere morfologice şi funcţionale ale spaţiilor lichidiene. Având unele particularităţi specifice, LCR este separat de plasma sanguină printr-un sistem morfofuncţional denumit *bariera hematolichidiană,* care împiedică pătrunderea în spaţiile lichidiene a substanţelor macromoleculare, ceea ce ridică un real obstacol în calea difuziunii acestora, permiţând însă o perfectă difuziune a apei. Substratul morfologic al barierei hematolichidiene este reprezentat de epiteliul plexurilor coroide, de stratul meningoblastic extern al arahnoidei, de epiteliul vililor arahnoideni şi de endoteliul vaselor care străbat spaţiul subarahnoidian (SSA).

La nivelul SNC comunicarea dintre spaţiile lichidiene şi spaţiul interstiţial, care formează astfel un sistem unic, se realizează prin *bariera hematoencefalică.* Practic, spaţiile lichidiene şi spaţiul extracelular al SNC formează un sistem integru, separat de spaţiul circulant intravascular prin bariera hematolichidiană şi hematoencefalică.

Mult timp LCR a fost considerat o soluţie salină fiziologică, un dializant plasmatic, având doar rol în menţinerea formei, poziţiei şi în protegarea mecanică a encefalului. Actualmente s-a stabilit rolul complex al LCR în crearea mediului biochimic perineuronal, indespensabil desfăşurării activităţii SNC. Pentru practica medicală LCR are o deosebită importanţă, întrucât investigarea acestuia în clinică furnizează date, fără de care diagnosticul şi tratamentul bolilor SNC sunt de neconceput. E necesar de menţionat, că spaţiile lichidiene joacă rol determinant în modificarea presiunii intracraniene, reprezintând totodată o cale de administrare a tratamentelor.

Lichidul cefalorahidian se formează cu o rată de aproximativ 500 ml pe zi, dintre care două treimi este format prin secreţie de către plexurile coroide din cei 4 ventriculi şi de membranele arahnoidei, iar o cantitate redusă de lichid provine din substanţa cerebrală prin spaţiile perivasculare, care înconjoară vasele sanguine intracerebrale. Astfel, plexurile coroide ocupă o poziţie centrală, determinantă în elaborarea LCR. În cazul în care plexurile coroide sunt anihilate anatomic (exereză) sau funcţional, sarcina elaborării LCR este preluată de ţesutul nervos (LCR de origine neurotisulară are o compoziţie practic identică cu cea a LCR de origine coroidiană).

Lichidul secretat în ventriculii laterali şi în ventriculul III curge prin *apeductul Sylvius* în ventriculul IV, de unde prin trei orificii mici trece *în cisterna magna* (un spaţiu mare plin cu lichid, care se află posterior de bulbul rahidian, sub cerebel), iar mai apoi în *spaţiul subrahnoidian,* care înconjoară întregul sistem nervos central. Din spaţiile subarahnoidiene cerebrale lichidul este resorbit de *vilozităţile arahnoidiene,* care proemină în sinusul venos sagital superior şi alte sinusuri venoase, de unde se varsă în circulaţia sanguină venoasă.

LCR este supus unui continuu proces de reînnoire, estimat la 0,20 –0,37% din volumul total pe minut, aşa încât practic întreg volumul de lichid este total reînprospătat în cca 6-12 ore.

S-au evidenţiat două tipuri de circulaţie a LCR.

circulaţia longitudinală, corespunzătoare fluxului circulant direcţionat de la nivelul plexurilor coroide, sediul secreţiei LCR, către vilii arahnoidieni, principalul sediu al rezorbţiei;

circulaţia transversală, transependimală şi transpială, prin care are loc un schimb continuu între spaţiile lichidiene şi spaţiul extracelular al ţesutului nervos.

Mecanismele de propulsare a LCR în circulaţia sa longitudinală sunt multiple: forţa compresivă a lichidului nou format, activitatea cililor din epiteliul coroidian şi ependimar, pulsaţiile plexurilor coroide şi ale arterelor din cisternele bazale, gradientul de presiune dintre spaţiile lichidiene şi sinusurile venoase durale.

Resorbţia LCR se desfăşoară în ritm continuu, în perfect raport de echilibrul dinamic cu procesul activ de secreţie a acestuia. Vilii arahnoidieni reprezintă principalul sediu al resorbţiei LCR, iar factorii care dirijează acest proces sunt diferenţa de presiune hidrostatică dintre LCR subarahnoidian şi sângele venos din sinusurile durale şi diferenţa de presiune oncotică dintre sângele circulant venos şi lichidul cerebrospinal.

Presiunea LCR în decubit (în absenţa factorilor gravitaţionali) este de cca 80 – 200 mm apă, valoarea ei depinzând de factorii hidrostatici (postura, volumul relativ limitat al masei SNC în spaţiul rapid al cutiei craniene şi al canalului rahidian) şi hidrodinamici, dintre care importantă este presiunea venoasă din teritoriul endocranian, care reglează ritmul resorbţiei LCR prin vilii arahnoideni.

Presiunea lichidului cefalorahidian este reglată aproape în întregime prin absorbţia acestuia de către vilozităţi (explicaţia constă în faptul că rata formării lichidului cerebrospinal este constantă, astfel încât rareori poate reprezenta un factor de control al presiunii). Pe de altă parte, vilozităţile funcţionează ca nişte „valve" care permit curgerea LCR într-un singur sens, respectiv din sinusuri în sângele venos. În mod normal, această activitate de „valve" permite fluxul lichidului cefalorahidian atunci când presiunea acestuia este cu numai 1,5 mm Hg mai mare decât presiunea sângelui din sinusuri).

În situaţii patologice, în unele boli cerebrale, vilii sunt obstruaţi de particule mai mari, prin procese de fibroză sau chiar de unele molecule proteice plasmatice care se găsesc în exces în LCR, ceea ce poate produce creşterea marcată a presiunii lichidului cefalorahidian.

Compoziţia LCR. în linii generale e similară plasmei sanguine, dar se identifică şi substanţe specifice numai LCR, care îşi au originea în activitatea metabolică a SNC (de ex., produşi metabolici a neuromediatorilor) .

Remarcabil e şi faptul, că în lichidul cefalorahidian lipsesc unele substanţe de origine plasmatică (fibrinogenul, protrombina, pigmenţii biliari, unele lipide, hormonii estrogeni şi androgeni, insulina, somatotropina etc.), apariţia cărora în LCR poartă o semnificaţie patologică. LCR în raport cu plasma sanguină este un mediu relativ hiperosmolar (gradientul de presiune osmotică LCR –plasmă este estimat la cca 180 mm Hg), hipooxigenat şi hipercarbonic.

Lipsa eritrocitelor şi concentraţia proteică scăzută imprimă echilibrului acido-bazic trăsături proprii (acidul lactic şi bicarbonatul deţin un rol determinant): pH-ul 7,3 (mai puţin alcalin decât cel plasmatic), iar menţinerea pH-lui este practic independentă de sistemele–tampon din sânge. Sistemele-tampon ale LCR sunt mult reduse în raport cu cele plasmatice, limitându-se la sistemul bicarbonat. Activitatea anhidrazei carbonice şi a pompei de sodiu de la nivelul plexurilor coroide permite o continuă reîmprospătare a bicarbonatului lichidian.

Fiind o soluţie extrem de diluată, care conţine electroliţi şi non-electroliţi într-o concentraţie de cca 1% , LCR în general nu conţine molecule de talie foarte mare (limita superioară a greutăţii moleculare nedepăşind 200.000 daltoni).

Apa constituie 99% din masa lichidului cerebrosoinal; substanţele solide, aflate în stare de soluţie adevărată sau coloidală, se găsesc în marea lor majoritate în formă ionizantă şi provin din plasma sanguină (prin intermediul lichidului extracelular al SNC). În majoritatea cazurilor, concentraţiile substanţelor din LCR sunt mai scăzute decât cele sanguine, excepţie făcând sodiul, clorul, magneziul, lactatul, acidul ascorbic şi folatul.

Substanţele minerale constituie cea mai mare parte din substanţele dizolvate in lichidul cefalorahidizn, pe când cele organice deţin o parte neînsemnată (glucoza -0,50 g/L, proteinele totale - 0,15-0,50 g%, acizii graşi totali -1-5 mg%, grăsimile neutre -0,40mg%, ureea -10-40 mg%, lipidele totale-1,25mg%, creatinina - 1,2 mg%)

Celulele prezente în LCR asigură apărarea imună a spaţiilor lichidiene şi SNC de agresiunile bacteriene şi virale, fiind reprezentate de şapte tipuri de bază : *limfocite, monocite, granulocite, celule ale structurilor anatomice ce delimitează spaţiile lichidiene, celule tumorale, celule ajunse accidental în LCR* (celule cutanate, adipocite, celule cartila-ginoase, celule ale măduvei osoase sau chiar a parenchimului nervos).

LCR are rol *biomecanic* (menţinerea, împreună cu structurile meningiene, a formei şi a consistenţei anatomice speciale a SNC; apărarea formaţiunilor sistemului nervos de efectul nociv al solicitărilor fizice; rolul antigravitaţional al spaţiului lichidian în care se află SNC, ceea ce determină diminuarea efectului nedorit al acceleraţiilor şi al deceleraţiilor), *biodinamice* (LCR serveşte în calitate de mediu în cadrul schimburilor metabolice a leptomeningelui, ependimului şi a plexurilor coroide, rolul „limfatic” – capacitatea de a colecta şi elimina surplusul de lichid interstiţial din SNC, rolul de „canal” al lichidului cerebrospinal - capacitatea de a elimina metaboliţii (aminoacizi, acid lactic, cataboliţi ai serotoninei, dopaminei, substanţe farmacodinamice etc.), rolul de menţinere a homeostaziei mediului în care se desfăşoară activitatea SNC, rolul de transport al unor molecule hormonale (TRF,LRF) de la nivelulul unde are loc sinteza, în sistemul nervos, către celula efectoare.

Semnificaţie patologică o are prezenţa în LCR a limfocitelor transformate blastic, a plasmocitelor, a unui număr mare de granulocite neutrofile sau eozinofile, a macrofagilor lipofage, leucofage şi muriforme, precum şi a celulelor tumorale. Prezenţa celulelor mononucleare activate sau a eritrocitelor nu are întotdeauna semnificaţie patologică, fiind uneori consecinţă a puncţiei lombare. O semnificaţie iatrogenă o deţine prezenţa in LCR a celulelor cutanate, a adipocitelor, celulelor cartilaginoase, din măduva osoasă sau din ţesutul nervos.

Factorii ce provoacă tulburări ale dinamicii şi compoziţiei LCR sunt multiple:

- maladiile inflamatorii ale SNC şi a meningelor (ependimita, meningitele, encefalitele);
- traumele cranio-cerebrale (inclusiv cele operatorii);
- hemoragiile intracerebrale (subarahnoidiene);
- malformaţiile congenitale (disgenezii ale apeductului Silvius, atrezia orificiilor Magendie şi Luschka etc);
- procesele expansive intracraniene.

Hidrocefalia desemnează o acumulare anormală de LCR în spaţiile anatomice ale creierului asociată de simptomae specifice.

Etiopatogenia hidrocefaliei include următoarele mecanisme:

- supraproducţia de LCR
- absorbţia defectuoasă a LCR;
- obstrucţia în circulaţia LCR.

O cauză obişnuită a hidrocefaliei este blocarea apeductului Sylvius, datorită unei atrezii (închidere) înainte de naştere la copii, sau din cauza unei tumori cerebrale apărută la orice altă vîrstă. Pe măsura secreţiei LCR de către plexurile coroide ale celor doi ventriculi laterali şi ale ventriculului III, volumul acestora creşte, ce determină compresiunea ţesutului nervos pe faţa internă a craniului. La copii nou-născuţi, presiunea crescută provoacă „umflarea” capului în întregime, deoarece oasele craniene nu sunt încă fuzionate .

O altă cauză frecventă a hidrocefaliei este *hemoragia subarahnoidiană* , care favorizează apariţia unei pahimeningite reactive cu blocarea căilor periferice de scurgere a LCR spre ariile de rezorbţie venoasă.

Traumele cranio-cerebrale induc hidrocefalie constantă, precoce şi progresantă. În acest caz dilatarea ventriculară corelează pozitiv cu durata comei, cu gradul deficitelor neurologice şi psihice.

Hidrocefalia de origine *infecţioasă sau inflamatorie* survine datorită modificării spaţiului subarahnoidian prin formarea unei arahnoidite reactive sau fibroadezive cu blocarea cisternelor bazale şi a orificiilor ventriculului al IV. Manifestările, precum şi intensitatea tulburărilor ce survin în acest caz sunt într-o dependenţă de localizarea procesului infecţios în raport cu spaţiile lichidiene (cele mai importante modificări apar în cazul în care inflamaţia interesează ţesuturile care delimitează spaţiile lichidiene - ependimul şi leptomeningele), de natura agentului patogen, de reactivitatea individuală a organismului supus agresiunii infecţioase, intensitatea şi modalităţile răspunsului inflamator şi a

modificărilor compoziţiei LCR, de gradul de interesare a barierelor hemato-encefalică şi hemato-lichidiană.

Hidrocefalia, ca variantă *secundară,* se poate instala în urma *proceselor atrofice cerebrale* de origine diversă (encefalopatie după stop cardiac, arteriită cerebrală, encefalită, maladia Alzehimer, coreia Huntington etc).

Factorul primordial patogenetic al hidrocefaliei *obstructive* este dezechilibrul între secreţia şi absorbţia LCR, care provoacă creşterea volumului ventricular. Acest dezechilibru antrenează o creştere a presiunii intracraniene, care este cu atât mai importantă, cu cât obstrucţia este mai bruscă şi mai centrală. La baza hidrocefaliei obstructive interne stă un obstacol în calea circulaţiei LCR, pe când la baza hidrocefaliei obstuctive externe este un obstacol în rezorbţia LCR.

O mare importanţă în producerea hidrocefaliei o deţine *mărirea presiunii* LCR (presiunea este un factor de resorbţie a LCR, constituind gradientul de presiune dintre LCR şi sistemul venos).

Presiunea LCR ca sinonim convenţional a presiunii intracraniene este esenţial modificată în cursul evoluţiei proceselor expansive intracraniene netumorale (hematoame, malformaţii vasculare cerebrale, abcese etc.), precum şi în boli extracerebrale.

Tromboza, stenoza şi atrezia sinusurilor venoase produc blocarea granulaţiilor arahnoidiene, tulbură rezorbţia LCR, creşte presiunea venoasă şi intracraniană şi astefel conduce la hidrocefalie.

Edemul cerebral reprezintă o altă consecinţă mult mai gravă a tulburării circulaţiei cerebrale sanguine şi a lichidului cefalorahidian.

Edemul cerebral reprezintă o acumulare anormală de lichid la nivelul parenchimului cerebral, însoţită de o creştere în volum a acestuia, considerată fiind o reacţie universală, nespecifică a creierului la acţiunea factorilor nocivi. Deoarece creierul se găseşte în cutia craniană, care este solidă şi inextensibilă, acumularea lichidului edematios comprimă vasele sanguine, scade debitul sanguin şi alterează ţesuturile creierului.

Cauza cea mai frecventă a edemului cerebral este creşterea marcată a presiunii capilare sau lezarea peretelui capilar. Drept cauză directă a presiunii capilare excesive este creşterea rapidă a presiunii sanguine în arterele cerebrale până la valori prea mari, la care mecanismele de autoreglare nu rezistă.

Contuzia cerebrală serveşte deseori ca cauză a edemului cerebral, în care traumatizarea ţesutului cerebral şi a capilarelor joacă rol de factor patogenetic, ce are drept consecinţă ieşirea lichidului cerebrospinal din capilare în ţesutul lezat.

În funcţie de mecanismele patogenice, se disting următoarele tipuri de edem cerebral:

- *vasogen* (tumoare, inflamaţie, ischemie cerebrală) - are drept factor patogenetic principal modificarea permeabilităţii peretelui vascular, deci afectarea barierei hematoencefalice;
- *citotoxic* (anoxie, asfixie, hipercapnie, intoxicaţii, sindromul Reye) - factorul patogenetic de bază este afectarea parenchimului cerebral, adică a neuronilor şi a ţesutului glial şi se datorează tulburărilor metabolismului celular, primordial fiind insuficienţa pompei Na – K cu acumularea intracelular a ionilor de sodiu şi apei;

interstiţial (hidrocefalic)- rezultă din creşterea cantităţii de sodiu şi apă în substanţa albă periventriculară prin transvazarea transependimară a LCR*;*

hidrostatic – se constată în hipertensiunea arterială severă, prin creşterea presiunii intravasculare în capilarele cerebrale, ceea ce duce la extravazarea lichidului în spaţiul extracelular;

- *hipoosmotic* – se constată în "întoxicaţia cu apă" (hiperhidratare hipoosmolară), care conduce la gradient osmotic crescut interstiţial-intravascular, extravazarea apei în spaţiul extracelular prin bariera hematoencefalică intactă.

Edemul *traumatic* are multiple componente, prezentând atât fenomene de producere vasogene, care domină în prima fază, cât şi citotoxice, care domină ulterior.

Hipertensiunea intracraniană reprezintă un complex simptomatic, care survine ca urmare a creşterii volumului conţinutului intracranian peste limitele de toleranţă ale cutiei craniene. Hipertensiunea intracraniană (HIC) este un dezechilibru anatomofiziologic între conţinutul intracranian şi capacitatea conţinătorului. Conţinutul intracranian este format din trei elemente: parenchim cerebral, LCR, conţinutul sanguin. Echilibrul dintre aceste trei componente, pe de o parte, şi dintre acestea şi conţinător (neuro-craniu şi dura

mater) pe de altă parte, condiţionează presiunea intracraniană a cărei valoare medie la adult este în clinostatism de 80-150 mm apă. În condiţii patologice ia naştere un cerc vicios, prin ruperea acestui echilibru intracranian, a cărui urmare este sindromul de hipertensiune intracraniană. Ea apare în general în procese expansive intracraniene, în deosebi în tumori cerebrale, precum şi în cadrul evoluţiei multiplelor afecţiuni extra- sau intracraniene, care produc o creştere a volumului encefalului (sindromul pseudotumoral cerebral; hipertensiunea intracraniană benignă).

Există şi posibilitatea aparaţiei a HIC în cazul *craniostenozelor,* în care se produce un dezechilibru major între dezvoltarea encefalului şi cutia cranianã rămasă practic cu structurile închise.

Mecanismele patogenetice ale sindromului de HIC sunt volumul procesului expansiv intracranian, tulburările în circulaţia lichidiană, modificările patului vascular cerebral şi edemul cerebral.

Volumul procesului expansiv intracranian acţionează pe de o parte prin compresia şi deplasarea substanţei cerebrale, iar pe de altă parte prin reducerea treptată a capacităţii de compensare a cutiei craniene. Rezultă, că volumul procesului expansiv determină producerea HIC, dar momentul apariţiei acestui sindrom depinde de o serie de particularităţi, aşa ca: localizarea procesului expansiv, evoluţia acestuia, localizarea lui pe căile circulaţiei LCR şi venoase (blocajul lichidului cerebrospinal ca şi staza venoasă duc la apariţia rapidă a unei hipertensiuni intra-craniene intense).

Tulburările în circulaţia lichidiană apar cel mai frecvent din cauza obstrucţiei parţiale sau totale a căilor de scurgere a LCR. Ca urmare, se produce o distensie ventriculară (hidrocefalie obstructivă), care generează condiţiile mecanice necesare pentru creşterea tensiunii intracraniene. Ceilalţi factori incriminaţi în apariţia tulburărilor circulaţiei lichidiane (hiperproducerea de LCR, insuficienta resorbţiei a acestuia cu producerea unui blocaj cisternal, hemoragii meningiene repetate) deţin un rol minor în instalarea sindromului de hipertensiune intracraniană.

Modificările patului vascular cerebral pot fi produse de:

-hipertensiunea arterială sistemică (aceasta poate provoca în cursul paroxismelor tensionale turgescenţa cerebrală prin vasodilataţie pasivă arteriocapilară;

-hipercapnia, care indiferent de originea ei, provoacă o intensă vasodilataţie cerebrală activă;

-obstrucţiile venoase profunde, care determină staza şi vasodilataţie pasivă. Factorii vasculari în general sunt responsabili de crearea şi întreţinerea cercului vicios ce accentuează progresiv HIC.

Sindromul de hipertensiune intracraniană se manifestă prin simptome complexe care, în funcţie de frecvenţa şi de importanţa lor, pot fi principale şi accesorii. Clasic, s-a considerat sindromul de HIC ca fiind reprezentat prin triada: cefalee, vomă, edem papilar.

Edemul cerebral -

Cefaleea, simptomul cel mai frecvent, domină constant simptomatologia HIC şi are particularităţi specifice: accentuarea matinală a durerii din cauza stazei venoase nocturne, agravarea acesteia la tuse, strănut, schimbări bruşte ale poziţiei capului, eforturi fizice, diminuarea ei după vărsături, după administrarea de soluţii hipertone, datorită deshidratării parenchimului cerebral. Cefaleea din HIC nu se datorează creşterii tensiunii intracraniene, ci se instalează ca urmare a tracţiunii, compresiunii şi distorsiunii formaţiunilor intracraniene (vasculare, nervoase) sensibile la durere.

Voma este mai puţin constantă comparativ cu cefaleea şi, în general, mai tardivă, având şi unele particularităţi: se manifestă matinal pe stomacul gol, survine spontan, fără efort, este provocată uneori de schimbările de poziţie a capului. Frecvenţa şi intensitatea ei este în strânsă corelaţie cu creşterea presiunii intracraniene, aceasta având tendinţă să se accentueze în somn, în funcţie de ridicarea presiunii LCR.

Edemul papilar constituie expresia oftalmoscopică a sindromului de HIC şi este deosebit de frecvent în procesele expansive intracraniene. Patogenia edemului papilar se explică prin creşterea presiunii LCR în spaţiile subarahnoidiene, presiune care acţionează asupra nervului optic şi asupra venei centrale a retinei.

Simptomele accesorii se manifestă prin tulburări psihice, pareze de nervi oculomotorii, tulburări vestibulare, vegetative, endocrine, semne de iritaţie meningiană şi crize comiţiale.

Cea mai uzitată clasificare a formelor clinice de HIC este cea etiologică:

HIC din procesele expansive intracraniene - deosebit de frecventă în cazul tumorilor cerebrale, abceselor, tuberculoamelor, hematoamelor, parazitozelor cerebrale etc.;

*HIC î*n gliomele maligne şi în metastaze - este frecventă, relativ precoce şi intensă, pe când în cele benigne şi mai ales în meningioame creşterea presiunii intracraniene apare mai puţin frecvent, mai tardiv şi evoluează mai lent;

HIC pseudotumorală - reprezintă o suferinşă cerebrală, produsă în absenţa unui proces expansiv intracranian, caracterizată prin creşterea presiunii intra-craniene.

În faza iniţială de instalare a sindromului de HIC – *cea compensată* – mărirea de volum a conţinutului neurocraniului poate fi atenuată printr-o acţiune hemodinamică (evacuarea rezervelor venoase intracraniene). Ea durează în funcţie de evoluţia procesului expansiv.

Cea de a doua fază a sindromului de HIC este caracterizată prin depăşirea capacităţii de compensare, trecându-se treptat în *faza decompensată.* Datorită cercului vicios creat (proces expansiv intracranian - presiune asupra vaselor cerebrale -ischemie cerebrală- anoxie- modificări de permeabilitate- edem cerebral- creşterea volumului masei cerebrale etc.) pot surveni complicaţii circulatorii şi mecanice.

Complicaţiile circulatorii ale edemului cerebral sunt de natură ischemică, consecinţă a creşterii presiunii intracraniene mai superior de presiunea din vasele cerebrale. Efectele asupra debitului sanguin cerebral apar în cazul, în care presiunea intracraniană depăşeşte 450 mm apă. Presiunea arterială sistemică se măreşte şi menţine un debit circulator apropiat de cel funcţional, odată cu depăşirea acestui mecanism compensator apar fenomene de *ischemie cerebrală,* care sunt o complicaţie a sindromului de HIC, dar care participă în continuare la menţinerea cercului vicios al acestuia.

Complicaţiile mecanice sunt reprezentate prin sindroamele de angajare denumite *conurile de presiune* sau herniile cerebrale. Ele rezultă din presiunea ridicată, neuniform exercitată asupra parenchimului cerebral, de către un proces expansiv intracranian, în condiţiile unui conţinător craniodural inextensibil. Procesul expansiv împreună cu edemul cerebral produc mărirea volumului parenchimului cerebral, se crează o presiune intracraniană crescută, în condiţii în care substanţa cerebrală utilizează orice spaţiu dural sau osos pentru a expansiona. Segmentele herniate într-o zonă ocupată de alte formaţiuni nervoase dezvoltă asupra acestora conuri de presiune, cu repercusiuni deosebit de grave.

30. FIZIOPATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

30.1. Fiziopatologia hipofizei
- *30.1.1. Hipo- şi hipersecreţia hormonului somatotrop*
- *30.1.2. Hipo- şi hipersecreţia hormonului adrenocorticotrop*
- *30.1.3. Hipo- şi hipersecreţia hormonului tireotrop*
- *30.1.4. Hipo- şi hipersecreţia hormonilor gonadotropi*

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor
- *30.2.1. Hipo- şi hipersecreţia glucocorticosteroizilor.*
- *30.2.2. Hipo- şi hipersecreţia mineralocorticosteroizilor.*
- *30.2.3. Hipo- şi hipersecreţia androcorticosteroizilor.*

30.3. Fiziopatologia tiroidei
- *30.3.1. Hiposecreţia hormonilor tiroidieni.*
- *30.3.2. Hipersecreţia hormonilor tiroidieni.*

30.4. Fiziopatologia gonadelor
- *30.5.1. Hiposecreţia estrogenelor.*
- *30.5.2. Hipersecreţia estrogenelor.*
- *30.5.3. Hiposecreţia progesteronului.*

30.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin
- *30.6.1. Insuficiebţa insulinică.*
- *30.6.2. Insulinirezistenţa*

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. Hipo- şi hipersecreţia hormonului somatotrop

Hormonul somatotrop (growth hormone, GH, "hormonul creşterii", somatotropina) este un hormon de natură proteică secretat de către celulele acidofile ale adenohipofizei. Graţie structurii proteice GH posedă specificitate de specie, din care cauză hormonul extras din hipofiza animalelor nu este eficient pentru terapia substituitivă a insuficienţei hormonale la om. Doar somatotropina umană sau cea obţinută prin ingineria genică posedă efect terapeutic la om. Astfel, până în anul 1985 terapia insuficienţei GH se efectua cu extract din hipofiza umană. Ulterior a devenit accesibilă somatotropina derivată din ADN recombinant, sursă limitată doar de preţul înalt al preparatului. Terapia substituitivă cu GH începută la copii este continuată până la definitivarea creşterii sau de comun acord între medic şi familie, la momentul la care copilul a atins indici satisfăcători antropometrici (statura).

Reglarea secreţiei GH se efecrtuează prin multiple căi de către nerotransmiţători, care la rândul lor modulează secreţia hipotalamică a somatoliberinei (GH-releasing hormone, GHRH) şi somatostatinei (SS).

După separarea şi clonarea receptorilor pentru GHRH şi somatostatină a fost studiată în detalii fiziopatologia neuroreglării secreţiei GH. A fost stabilit, că GHRH se leagă de receptorii specifici de pe membrana somatotropilor hipofizari şi stimulează secreţia GH prin mecanisme intracelulare cAMP şi Ca^{2+} - dependente.

Sopmatostatina se leagă de o familie de receptori specifici (SS-receptori, SS-R) de pe membrana somatotropilor hipofizari, inhibă adenilatciclaza cu reducerea influxului de calciu şi secreţiei (dar nu şi sintezei) GH. SS-R sunt expresaţi nu numai în celulele somatotrope pituitare, dar şi în celulele hipoptalamice, unde aceştea modulează secreţia SS şi GHRH. Astfel, infuzia somatostatinei bărbaţilor tineri micşorează amplitudinea şi frecvenţa paternului secretor al GH, ceea ce indică, că somatostatina inhibă nu numai secreţia GH, dar şi cea a GHRH.

Transportul somatoliberinei şi a somatostainei din nucleele neuresecretoare ale hipotalamusului spre hipofiză se efectuează prin sistemul portal hipofizar, capilarele căruia înconjoară celulele acidofile adenohipofizare, iar transportul GH spre structurile – ţintă periferice se efectuează prin circulaţia sanguină sistemică.

Secreţia GH este pulsatilă, predominant în orele nocturne, din care cauză concentraţia hormonului în sânge ziua este joasă. Metodele contemporane ultrasensibile de dozare (imunofluorimetrice şi chemiluminescente) cu performanţa de 0.013 µg/litru au descoperit un nivelul bazal jos de secreţie a GH (cca 0.020–0.05 µg/litru) şi caracterul pulsatil al secreţiei dependent de sex. Diapazonul secreţiei GH în timpul zilei la adulţi şi copii variază în limitele de 125-250 ori. Din acese motive pentru depistarea insuficienţei de GH se utilizează stimularea artificială (test de provocare) a secreţiei hormonale. Primul test provocator propus a fost hipoglicemia insulinică (toleranţa insulinică). Cu ajutorul acestui test poate fi estimată concomitent şi funcţia secretorie a axei ACTH – adrenale. Din alţi stimuli farmacologici fac parte L-DOPA, arginina, glucagonul, propanololul, clonidina. Un procedeu suplimentar pentru diferenţierea insuficienţei GH genuine şi a retardării constituţionale a creşterii şi pubertăţii constă în sensibilizarea organismului (*priming*) cu steroizi prin administrarea timp de câteva zile înainte de testul de provocare a estrogenelor sau androgenelor. La copii sănătoşi în perioada pubertaţiei are loc o creştere considerabilă a amplitudinei secreţiei GH provocată direct de către creşterea concentraţiei steroizilor sexuali.

Actualmente investigaţiile neuroendocrinologice operează cu metode de identificare, dozare şi cuantificare a amplitudinei, duratei şi ariei pulsului secreţiei GH. Profilul concentraţiei GH în sânge timp de 24 ore se caracterizează prin unde pulsatile scurte şi iregulate. La creşterea secreţiei endogene de GHRH are loc secreţia explozivă a GH. Investigaţia probelor de sânge fiecare 30 secunde în somn la oamenii tineri au descoperit o strânsă corelaţie a paternului secretor episodic a GH cu începutul somnului cu unde lente (*slow-wave - stages III and IV*). De menţionat, că la persoanele cu dereglări renale şi hepatice a fost depistată prelungirea perioadei de înjumătăţire a GH în sânge, iar în obezitate - scurtarea acesteia .

Steroizii sexuali (estradiolul şi testosteronul) amplifică secreţia pulsazilă a GH şi reduc regularitatea secreţiei în perioada prepubertală. Pierderea regularităţii secreţiei GH este evidentă în acromegalie, în tumorile secretoare de ACTH.

Secreţia GH variază pe parcursul vieţii individului. În primele ore postnatale secreţia GH este explozvă şi întrece secreţia calculată la unitate de suprafaţă la adlţi. Paternul de hipersecreţie neonatală este tipic şi pentru stările de GH-resistenţă (inaniţie, afecţiuni cronice hepatice şi renale, diabetul zaharat tipul I, insuficienţă cardiacă congestivă).

În decada precedentă pubertaţiei secreţia pulsatilă a GH timp de 24 ore este stabilă (200–600 µg/zi) şi aproximativ egală cu cea la postpubertanţii tineri. O dată cu începutul manifestărilor biochimice şi clinicee a creşterii secreţiei steroizilor sexuali la băieţii şi fetiţele pubertante are loc o creştere de 1,5-3 ori a secreţiei GH. Nivelul maxim se înregistrează în perioada tardivă a pubertaţiei – 1-1,8 mg / 24 ore.

La adulţi secreţia de GH scade până la 25-50% din secreţia postpubertală şi constituie 15-100 µg pe zi. Cel mai jos nivel se înregistrează la bătrâni şi obezi, în hipotiroidism şi diabet tip II. Declinul secreţiei de GH paralel cu vârsta constituie cca 14% pe dacadă, iar studiile recente atestă, că la unii subiecţi bătrâni secreţia de GH poate fi sistată completamente. Îmbătrânirea normală este asociată de modificări în compoziţia corpului similare cu cele, care însoţesc deficienţa de GH: reducerea masei oaselor, osteoporoză, reducerea funcţiilor cardiace şi renale. Declinul secreţiei GH şi modificările morfo-fiziologice la bătrâni sunt întrunite într-un complex numit *somatopauză*. Mecanismul declinului progresiv al funcţiei axei hipothalamo-somatotrope la bătrânii sănătoşi nu este cunoscut, însă similaritatea modificărilor în organism în caz de insuficienţă somatotropinică cu cele senile conduce la concluzia, că îmbătrânirea este în relaţie cu deficienţa de GH..

Efectele biologice ale GH. Spre deosebire de alţi hormoni hipofizari din grupul tropinelor (tireotropina, corticotropina, gonadotropinele), care acţionează prin intermediul glandelor endocrine periferice, acţiunea GH asupra celulelor-ţintă periferice se efectuaeză în mod direct, fără intermediul glandei endocrine periferice. Se consideră, că efectele GH de stimulare a creşterii se traduc prin stimularea de acesta a sintezei în ficat şi în alte ţesuturi periferice a unor substanţe specifice asemănătoare cu insulina şi denumite somatomedine sau IGF (*insuline-like growth factor*). IGF este o peptidă GH-dependentă care mediază majoritatea acţiunilor metabolice şi mitogene ale GH. Din celulele – ţintă periferice receptive la acţiunea GH fac parte celulele dotate cu receptori specifici pentru acest hormon - în special hondroblaştii şi osteoblaştii.

Acţiunea periferică a GH se manifestă prin efcectele metabolice şi efectele organogenetice.

Acţiunile metabolice ale GH sunt diverse şi bivalente. Acţiunea anabolică asupra metabolismului proteic se manifestă prin stimularea transportului aminoacizilor din sânge în celule, stimularea sintezei proteinelor din aminoacizi. Efectul catabolic al GH asigură substratul material şi energetic pentru sinteza proteinelor şi constă în stimularea glicogenolizei cu hiperglicemie (efect antiinsulinic, diabetogen), stimularea lipogenezei cu hiperlipidemie de transport, stimularea cetogenezei cu hipercetonemie.

Din efectele organogenetice face parte hondrogeneza, osteogeneza, miogeneza şi viscerogeneza.

Bolile primare ale hipotalamusului şi hipofizei (de ex., tumorile în aceste regiuni) rezultă secreţia excesivă sau deficienţa de GH şi efectele periferice ale GH sau a insulin-like growth factor-I (IGF-I) asupra structurilor-ţintă.

Hiposecreţia hormonului somatotrop.

Etiologia. Hiposecreţia hormonului somatotrop are în calitate de factori etiologici diferite procese patologice la nivel hipotalamic şi hipofizar: dereglări ale licvorodinamicei cu hidrocefalie, neuroinfecţii, intoxicaţii, traumatisme, procese tumorale, intervenţii chirurgicale sau radioterapia regiuni hipotalamo-hipofizare. De menţionat, că GH este primul hormon adenohipofizar, secreţia căruia este dereglată în ictusul cerebral. Studiile clinice cu utilizarea metodelor ultrasensibile au demonstrat, că obezitatea viscerală, vârsta şi alte stări pot fi atribuite scăderii secreţiei de GH.

Manifestările clinice şi biochimice (metabolice şi organogenetice) ale insuficienţei secrteţiei GH sunt specifice pentru vârsta, la care s-a instalat insufucienţa.

Deficienţa GH *la adulţi* şi abolirea activităţilor metabolice şi organogenetice ale GH se traduc prin creşterea masei ţesutului adipos în special distribuită în regiunea trunchiului (abolirea funcţiei lipolitice), hipoglicemie din cauza pierderii funcţiei glicogenolitice, intoleranţa glucozei şi rezistenţa la insulină (GH stimulează utilizarea glucozei de către celule), modificarea lipidogramei (insuficienţa acizilor graşi neesterificaţi din cauza abolirii funţiei de mobilizare a lipidelor din depozite), rezorbţia şi atrofierea oaselor – osteopenia (abolirea funcţiei osteogenetice), hipotrofia organelor interne (abolirea funcţiei de viscerogeneză), hipotrofia ţesutului conjunctiv, alterarea structurii şi functiei cardiace, reducerea masei musculare şi performanţei fizice (abolirea funcţieie miogenetice şi viscerogenetice) şi în sumă reducerea calităţii vieţii.

La rând cu diversele manifestări metabolice lipsesc simptomele patognomonice pentru deficienţa de GH, unicul test specific fiind estimarea secreţiei hormonului. Timp de mulţi ani toleranţa la insulină (*insuline tolerance test, ITT*) a fost standardul de aur în diagnosticul deficienţei de GH. În prezent din numărul testelor de provocare existente (glucagon, arginină, ITT şi hipoglicemia indusă de tolbutamidă) testul cu glucagon este considerat cel mai bun.

Insuficienţa GH *la copii*, la rând cu dereglările metabolice specifice pentru insuficienţa GH, se manifestă proeminent prin dereglarea hondro-osteogenezei cu retardarea creşterii – *nanismul hipofizar* (microsomia hipofizară).

Hipersecreţia GH la *adulţi* este mai frecvent în relaţie cu adenomul hipofizar din celulele eozinofile secretoare de somatotropină şi se manifestă prin dereglări metabolice şi morfogenetice.

Din derglările metabolice mediate de excesul de somatotropină fac parte intensificarea sintezei proteice prin stimularea incorporării sulfaţilor în proteoglicanele cartilagjelor şi oaseor şi a timidinei în ADN, intensificarea sintezei ARN şi a proteinelor simple. Concomitent are loc inhibiţia proteolizei şi instalarea bilanţului pozitiv de azot.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin intensificarea secreţiei de glucagon şi insulină paralel cu stimularea insulinazei hepatice, stimularea glicogenolizei concomitent cu frânarea utilizării periferice a glucozei, cu hiperglicemie, glucozurie. Somatotropina mai posedă şi acţiune permisivă pentru insulină şi pentru glucocorticoizi. Din această cauză dozele mici de GH contribuie la anabolism, iar dozele mari – la catabolism. În sumă dereglările metabolismului glucidic constituie tabloul diabetului insulinorezistent.

Metabolismul lipidic se caracterfzează prin intensificarea lipolizei şi hiperlipidemie de transport cu acizi graşi neesterificaţi.

Acţiunea excesivă morfogenetică a GH se manifestă la adulţi prin acromegalie - creştere somatică deformantă a scheletului extremităţilor, care şi-au mai păstrat la această vârstă potenţialul de creştere (falangele degetelor, scheletul facial) şi prin splanhnomegalie – creşterea în dimensiuni a organelor interne.

Hipersecreţia somatotropinei *la copii* se traduce prin gigantism – creşterea somatică excesivă, dar proporţională, în asociaţie cu manifestările metabolice specifice pentru GH.

30.1.2. Hipo- şi hipersecreţia hormonului adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un polipeptid (39 radicali de aminoacizi) secretat de celulele bazofile ale adenohipofizei. Acţiunea principală a ACTH constă în stimularea sintezei şi secreţiei glucocorticoizilor suprarenalieini şi activarea proliferativă a stratului fasciculat şi reticulat al cortexuluui adrenal.

Sinteza şi secreţia ACTH este sub controlul direct al corticoliberinei (CRF - corticotropin releasing factor) secretat de către nucleele neurosecretoare ale hipotalamusului (în special hipoptalamusul bazal, eminenţa mediană) şi sub retrocontrolul (*feed-back*) negativ al ACTH hipofizar şi hidrocortizonului suprarenalian. La rând cu acţiunea corticotropă ACTH posedă şi acţiune directă somatotropă – contribuie la mobilizarea lipidelor din depozite şi la oxidarea acestora, intensifică cetogeneza, contribuie la

glicogenoliza în ficat şi depozitarea glicogenului în muşchi şi la incorporarea intracelulară al aminoacizilor. ACTH mai intensifică şi degradarea steroizilor în ficat şi stimulează melanoforii, contribuind la pigmentarea pielii.

Insuficienţa ACTH conduce la hipoplazia corticosuprarenalelor şi insuficienţa secretorie secundară a glucocorticoizilor.

Hipersecreţia de ACTH conduce la hiperplazia corticosuprarenalelor şi hipersecreţia secundară a glucocorticoizilor. Alte manifestări ale hipersecreţiei de ACTH sunt în relaţie cu efectele metabolice mediate direct de ACTH (acţiune extraadrenală) - activizarea tirozinazei melanocitelor şi intensificarea sintezei melaninei cu hiperpigmentaţia pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi graşi neesterificaţi. Efectele ACTH mediate prin hiperscreţia de glucocorticoizi (acţiune transadrenaliană) constău în inhibiţia lipolizei, activizarea gluconeogenezei şi lipogenezei.

30.1.3. Hipo- şi hipersecreţia hormonului tireostimulant

Hormonul tireostimulant (TSH, tirotropina) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile ale adenohipofizei. Secreţia TSH este controlată în mod direct de către tireoliberina secretată de celulele neurosecretoare ale hipotalamusului şi prin feed-back de către concentraţia plasmatică a hormonilor tiroidieini.

În mod direct secreţia TSH este stimulată sau inhibată respectiv de frig şi căldură, de diferite tipuri de stres. TSH conduce la proliferarea celulelor foliculare ale glandei tiroide, intensifică perfuzia sanguină a glandei, creşte consumul oxigenului şi glucozei, stimulează captarea iodului circulant de către tiroidă, transformarea iodului molecular în iod atomar şi asocierea iodului la tirozină, sporeşte biosinteza hormonilor tiroidieni, proteoliza tireoglobulinei şi consecutiv secreţia tiroxinei şi triiodtironinei.

Hipersecreţia TSH este consecinţă a adenomului bazofil hipofizar. TSH provoacă hiperplazia şi stimularea funcţiei tiroidei (hipertiroidism secundar). (De menţionat, că hipersecreţia primară a tiroidei cauzată de procese patologice localizate în tiroidă – de ex., tumoare - este asociată cu hiposecreţia TSH).

Hiposecreţia TSH conduce la insuficienţa secundară a tiroidei. (De menţionat, că insuficienţa primară a tiroidei cauzată de procese patologice localizate în tiroidă este asociată cu hipersecreţia TSH).

30.1.4. Hipo- şi hipersecreţia hormonuilor gonadotropi.

Hormonul foliculostimulant (FSH) secretat de celulele bazofile adenohipofizare este o glicoproteină cu masa moleculară de cca 30.000. La femei stimulează maturaţuia foliculelor Graaf, iar la bărbaţi stimulează spermatogeneza.

Hiposecreţia FSH la femei este asociată cu lipsa creşterii şi maturizării foliculilor primordiali în ovare şi consecutiv conduce la infertilitate. Administrarea FSH exogen conduce la maturizarea unui număr mare de foliculi ovarieni (hiperstimulare ovariană).

Hiposecreţia FSH la bărbaţi conduce la inhibiţia spermatogenezei şi consecutiv la oligozoospermie cu sterilitate.

Hormonul luteinizant (LH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. La femei LH stimulează secreţia estrogenelor, produce ruperea foliculului Graaf matur (ovulaţia) şi transformarea luteinică a foliculului după ovulaţie. La bărbaţi LH stimulează secreţia androgenelor de către celulele interstiţiale Leydig şi mai este denumit hormon stimulant al celulelor interstiţiale (ICSH).

Hiposecreţia LH la femei are efecte specifice în funcţie de faza ciclului menstrual. Astfel, hiposecreţia bazală a LH conduce la hipoestrogenie, iar lipsa secreţiei eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulaţia foliculului matur şi de asemenea sterilitate.

Hiposecreţia LH la bărbaţi are drept consecinţă hiposecreţia testosteronului - hipoandrogenie cu toate consecinţele specifice.

Hormonul lactotrop (LTH, hormonul lactogen, prolactina) este secretat de celulele eozinofile adenohipofizare şi prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. LTH menţine secreţia progesteronului de către corpul galben gestaţional. LTH influenţează activitatea lactogenă a glandei mamare pregătită în prealabil pentru lactaţie de către estrogene. Funcţia LTH la bărbaţi nu este cunoscută cu certitudine. Se presupune rolul hormonului în creşterea prostatei.

Hipersecreţia LTH (hiperprolactinemia) este consecinţă a adenomului hipifizar şi se manifestă la femei prin lactoree, amenoree şi sterilitate, iar la bărbaţi mai evident prin hipoandrogenie, inhibiţia spermatogenezei, ginecomastie.

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două părţi – corticală şi medulară. Partea corticală este constituită din trei zone distincte: glomerulară, fasciculată şi reticulată care secretă trei grupe de hormoni – mineralocorticoizi, glucocorticoizi şi steroizii sexuali.

Celulele zonei glomerulare conţin enzimele, care catalizează biosinteza mineralocorticoizilor (principalul hormon mineralocorticoid este aldosteronul) - 3-beta-dehidrogenaza, 11-hidroxilaza şi 18-oxigenaza. Celulele zonei fasciculate conţin aceiaşi garnitură de enzime, însă 18-oxigenaza este înlocuită cu 17-hidroxilaza, care participă la sinteza glucocorticoizilor, principalul din care este cortizolul. Celulele zonei reticulate sintetizează hormoni sexuali - androgene, estrogene şi progestine.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenalelor (CSR) este controlată de adenohipofiză prin ACTH. ACTH controlează sinteza glucocorticoizilor, a hormonilor sexuali şi parţial secreţia bazală (cca 30%) a mineralocorticosteroizilor. Materialul iniţial pentru biosinteza hormonilor CSR este colesterolul prin transformarea succesivă a acestuia în pregnenolon, progesteron şi ulterior în corticosteroizi. Molecula corticostreoizilor este reprezentată de structura ciclopentanperhidrofenantrenului. Din grupul

corticosteroizilor fac parte: dezoxicorticosteronul, corticosteronul, dehidrocorticosteronul, cortizonul, hidrocortizonul, aldosteronul. Sinteza corticosteroizilor este catalizată de 11-beta- , 17-alfa- şi 21-hidroxilază.

ACTH activează fosforilaza (transformă glicogenul în glucozo-6-fosfat), regnerează NADPH, participă la formarea componentei intermediare pentru sinteza corticosteroizilor.

Hormonii CSR apar legaţi de proteina transportoare – transcortina şi numai o parte mică există în formă liberă. Metabolizarea hormonilor CSR are loc în ficat prin sulfo- şi glucuronconjugare şi prin hidrogenizare, mataboliţii fiind ulterior eliminaţi cu urina sau bila.

Mineralocorticoizii sunt reprezentaţi predominasnt de aldosteron. Aldosteronul secretat în sânge este legat de o alfa-2-globulină şi transportat spre rinichi, unde influenţează reabsorbţia sodiului în tubii contorţi distali. Concomitent cu ionii de sodiu sunt reabsorbiţi şi ionii de clor şi bicarbonat şi amplificată secreţia ionilor de potasiu şi hidrogen. Acest efect se manifestă şi în glandele salivare şi cele gastrice. Efectul mineralocorticosteroizilor indirect se traduce şi prin creşterea tonusului arteriolelor cu efect hipertensiv. Degradarea excesului de aldosteron se efectuază de către ficat prin conjugare cu formarea de compuşi glucuronici.

Glucocorticoizii (GC) sunt sintetizaţi în zona fasciculată/reticulară a cortexului adrenal şi eliberaţi în circulaţie ca răspuns la un şir mare de stimuli stresanţi (inaniţia, durerea, intervenţii chirurgicale, emoţii, temperaturi extremale, leziuni celulare). Eliberarea este orchestrată de axa hipothalamic-pituitar-adrenal (HPA), unde CRH acţionează asupra hipofizei cauzând eliberarea de ACTH, iar ACTH ulterior stimulează glanda adrenală în eliberarea de glucocorticoizi.

Glucocorticoizii au funcii vitale, fără de care organismul nu poate supravieţui.

Glucocorticoizii (la om principalul este cortizolul, secreţia zilnică a căruia constituie cca 12 mg; cortizonul ocupă doar 15% din secreţia totală) controlează metabolismul glucidic, protidic şi lipidic: contribuie la absorbţia glucidelor în intestin, stimulează glicogenogeneza în ficat, rinichi şi muşchii scheletului, inhibă utilizarea periferică a glucozei provocând hiperglicemie, intensifică lipoliza şi cetogeneza, dar concomitent contribuie la depozitarea grăsimilor în regiunile selective ale stratului adipos subcutan, stimulează sinteza proteinelor în ficat şi concomitent intensifică proteoliza, provocând citoliza şi atrofierea (involuţia) timusului, ţesutului limfoid şi conjunctiv cu limfocitopenie, eozinopenie, imnosupresie şi efect antiinflamator, modulează *turnover*-ul oaselor cu osteopenie (osteoporoză). Un efect proeminent al glucocorticoizilor este neoglucogeneza – sinteza glucozei din aminoacizi. Datorită stimulării sintezei catecolaminelor şi efectului permisiv pentru catecolamine glucocorticoizii exercită efect cardiotrop pozitiv şi participă la menţinerea presiunii arteriale.

Glucocorticoizii posedă un şir de efecte, care se manifestă în condiţii de stres sau la acţiune îndelungată:

efectul antiinflamator tradus prin acţiunea stabilizantă asupra membranelor citoplasmatice şi a organitelor celulare (în special a lizozomilor), inibiţia eliberării histaminei, serotoninei, inhibiţia sintezei prostagalandinelor şi kininelor, inhibiţia adeziunii celulare şi sistemului complementului, inhibiţia emigrării leucocitelor în focarul inflamator;

efectul antialergic şi imunosupresiv rezidă pe efectul antiinflamator şi involuţia ţesutului limfoid şi a timusului, limfocitoliză şi limfocitopenie;

efectul antiproliferativ asupra fibroblaştilor, antifibrogenetic (inhibă sinteza colagenului) şi antiregenerativ, care poate reţine reparaţiaa defectelor tisulare;

efectele peptice – stimularea secreţiei pepsinei şi acidului clorhidric, care la rând cu suprimarea altor efecte gastroprotective (inhibiţia regenerării mucoasei) poate contribui la ulcerogeneză.

Impoprtanţa GC în reglarea metabolismului se eidenţiază în "sindromul metabolic" provocat, cel puţin parţial, de hipersensitivitatea la cortizol. Sindromul include o colecţie de dereglări metabolice - obezitatea şi hiperlipidemia, hiperinsulinemia, rezistenţa insulinică şi hipertensiunea arterială. Apoptoza celulelor imune de asemenea este un proces reglat de GC. Mai există şi efectul GC asupra SNC care este puţin elucidat. GC au efect profund asupra dezvoltării fetale, în special maturarea plămânilor fetali, şi în parturiţie.

Zona reticulată sintetizează şi secretă hormoni androgeni (dehidroepiandrosteronul), cantităţi vestigiale de estrogene şi progestine. Hormonii androgeni influenţează dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare la bărbaţi, posedă efect anabolizant – stimulează sinteza proteinelor în muşchi.

Activităţile biologice ale glucocorticosteroizilor se evidenţiază cert în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică şi în diferite stări fiziologice. În aceste condiţii capătă o manifestare completă şi efectele insuficienţei sau excesului de glucocorticoizi.

Rolul suprarenalelor în ontogeneza antenatală.

La primate şi la om în ultimele 2/3 de gestaţie glanda adrenală este disproporţional de mare şi demonstrează o creştere şi activitate steroidogenetică extraordinară într-o zonă specializată denumită *zona fetală.* După naştere zona fetală involuţionează rapid chiar şi în prezenţa corticotropinei, care este reglatorul fiziologic al secreţiei steroizilor de către cortexul fetal. Probabil, zona fetală este reglată nu de corticotripina hipofizară, ci de corticotropina placentară şi autoreglată de unii factori de creştere secretaţi local de suprarenalele fetale.

În perioada antenatală importanţa vitală a hormonilor steroizi produşi de cortexul adrenal fetal constă în reglarea homeostaziei hormonale intraurterine, maturaţia sistemelor de organe ale fătului şi pregătirea acestora pentru viaţa postnatală, iniţierea parturiţiei, producţia de gluco- şi mineralocorticoizi ce asigură autonomia fătului după separarea de placentă.

Monitorizarea gestaţiei. Se cunoaşte antagonismul fiziologic al estrogenelor şi progesteronului în acţiunea asupra uterului. Astfel, progesteronul secretat iniţial de corpul galben gestaţional, iar ulterior de către placentă, menţine gestaţia prin susţinerea "calmului, liniştei" uterului. Estrogenele, din contra, stimulează procesele necesare pentru parturiţie, de ex., formarea joncţiunilor miometriale, dilatarea canalului cervical, stimulează contracţiile uterine. Astfel, gestaţia este asigurată de concentraţia mare de progestine şi minimă de estrogene, iar parturiţia - de micşorarea concentraţiei progesteronului la finele gestaţiei paralel cu stimularea secreţiei şi creşterea concentraţiei de estrogene în uter. Deoarece sinteza estrogenelor placentare necesare pentru parturiţie este asigurată în conlucrare cu suprarenalele fetale, devine clar rolul decisiv al suprarenalelor fetale în procesul de parturiţie.

La mijlocul gestaţiei zona fetală ocupă 80-90% din volumul cortical total şi produce 100-200 mg de steroid androgenic C19 (dehidroepiandrosteron sulfat), care cantitativ este principalul steroid al coretexului ardrenalian fetal. (Cortexul fetal mai produce şi cortizol, care promovează maturaţia sistemelor de organe la făt, inclusiv plămânii, tiroida, intestinul). Steroidul C19 este sursa de sinteză în placentă a estrogenelor. S-a dovedit însă, că steroidul C19 este sintetizat în excluzivitate de zona fetală suprarenaliană (placenta nu poate sintetiza steroidul C19 din pregnenolon sau din progesteron din cauza absenţei enzimei, însă poate sintetiza estrogene din steroidul C19). În al treilea trimestru de gestaţie cortexul adrenal fetal expresează un nuvel înalt de enzimă P450c17 şi produce cantităţi mari de streoizi. Combinaţia a două căi biosintetice în aceste două organe – cortexul adrenal, care sintetizează steroiudul C19 şi placenta, care sintetizează estrogene din steroidul C19 - se completează reciproc şi formeză un sistem integral de sinteză a estrogenelor. Or rolul cortexului fetal este de a asigura placenta cu substratul C19 pentru sinteza de estrogene, formând sistemul unical feto-placentar.

Sincronizarea maturaţiei fatului şi iniţierii parturiţiei este crucială pentru supravieţuirea postnatală a fătului. S-a demonstrat, că creşterea activităţii axei fetale hipotalamus-hipofiză-adrenale nu numai dă start (*trigger*) iniţierii parturiţiei, dar şi concomitent stimulează maturaţia orgenelor fetale pentru viaţa extrauterină. La om creşterea secreţiei cortizoliului din adrenalele fetale în săptămâna finală a gestaţiei iniţiaza cascada de procese culminată de naşterea neonatului.

Cortizolul stimulează procesele asociate de pregătirea pentru viaţa extrauterină a fătului – producţia surfactantului de plămânii fetali, activarea enzimelor în intestin, retină, pancreas, tiroidă şi creier, depozitarea glicogenului în ficat. Astfel supravieţuirea postnatală depinde de maturaţia suficientă a organelor, ceea ce permite nou născutului viaţa extrauterină şi independentă de placentă.

Iniţierea parturiţiei. Spre finele gestaţiei, în perioada de timp, în care cortexul adrenal fetal sporeşte sinteza de steroizi C19, placentă v-a sintetiza în abundenţă estrogene. Concomitent involuţia corpului galben conduce la diminuarea sintezei de progesteron. Creşterea concentraţiei estrogenelor paralel cu micşorarea concentraţiei progesteronului la finele gestaţiei este indispenabilă pentru determinarea momentului parturiţiei la majoritatea speciilor biologice.

Se consideră, că CRH (*corticotropine releasing hormone*, corticoliberina) serveşte în calitate de "ciasornic" care participă la determinarea duratei gestaţiei şi momentului parturiţiei, iar prin efectele sale directe şi cele mediate de cortizol participă la însăşi procesul de delivrare. Pe lângă hipotalamus, corticoliberina mai este sintetizată şi de placentă. Începând cu săptămâna a 28 de gestaţie şi până la delivrare creşte brusc concentraţia de CRH în circulaţia periferică fetală şi maternală. S-a mai stabilit, că spre deosebire de feed-back-ul negativ hipotalamic asupra secreţiei CRH, în placenta umană glucocorticoizii sporesc secreţia CRH (feed-back pozitiv). Astfel, în preajma parturiţiei creşte concentraţia CRH în circulaţia placentară ceea ce conduce la la creşterea producţiei glucocorticoizilor fetali, iar aceştea conduc la delivrare.

Datele despre prezenţa în miometriu şi membranele fetale a receptorilor pentru CRH, stimularea de către CRH a eliberării PGF_2 din decidua şi amnionul uman *in vitro*, potenţarea de către CRH a PGF_2 şi oxitocinei *in vitro* şi *in vivo* sprijină conceptul, conform căruia, la rând cu cortizolul, singur CRH reglează în mod direct parturiţia umană prin mărirea contractibilităţii miometrului în travaliu.

Concentraţia CRH în plasma maternală este predicativă pentru femeele care vor avea delivrare la timp, prematur sau postterm. Astfel, curba secreţiei CRH la femeele care au născut prematur are maximul în perioadele mai timpurii ale gestaţiei, ceea ce corelează cu gradul de prematuritate observat la aceste femei. Din contra, la femeele care au născut postterm secreţia CRH are maximul în perioadele mai tardive ale gestaţiei, ceea ce corespundea cu postmaturitatea observată.

După naşterea fătului rolul fiziologic major al cortexului adrenalian este asigurarea cu glucocorticoizi, care menţin homeostazia metabolică şi răspunsul la stres şi cu mineralocorticoizi, care menţin echilibrul hidric şi electrolitic. De menţionat, că deşi aceste funcţii în perioada fetală sunt efectuate de steroizii placentari, la primate axa fetală hipotalamus-hipofiza-suprarenale este aptă să răspundă la stres prin creşterea producţiei de cortizol asemănător cu răspunsul în perioada postnatală, iar în perioada târzie a gestaţiei devine capabilă să secrete şi aldosteron.

Rolul glucocorticoizilor în controlul răspunsului imun şi inflamator.

Glucocorticoizii (GC) şi glucocorticoid-receptorii (GR) de mult timp sunt recunoscuţi ca modulatori esenţiali pentru un şir mare de procese intracelulare şi comunicarea intercelulară.

La mamifere răspunsul imun şi inflamator este un proces fiziologic complex, care are importanţă crucială pentru homeostazia şi supravieţuirea organismului. Reglarea răspunsului imun şi inflamator vizează asigurarea unei reacţii adecvate şi la timp, însă fără de hiperreacţie, ceea ce ar putea prezenta pericol pentru organism. Se consideră, că anume glucocorticooizii sunt hormonii, care menţine răspunsul inflamator şi imun la nivelul optimal pentru organism.

Două căi de semnale celulare au fost identificate ca reglatori importanţi ai imunităţii şi inflamaţiei – factorul nuclear B (*nuclear factor* NF-B) şi cascadele de semnale mediate de glucocorticoizi prin receptorii intracelulari glucocorticoizi(*glucocorticoid-mediated signal transduction cascades)*.

NF-B şi receptorii glucocorticoizilor (GR) sunt factori inducibili de transcripţie cu funcţii diametral opuse în reglarea răspunsului imun şi inflamator: NF-B mediază activaţia transcripţională a diferitor citokine proinflamatoare şi a genelor angajate în imunitate, iar GR funcţionează ca supresori ai imunităţii şi inflamaţiei – inhibă expresia majorităţii citokinelor activate de NF-B.

Factorul nuclear NF-B este recunoscut ca un factor intracelular ubicvitar ce poate fi activat în diferite tipuri de celule. În celulele nelimfocitare NF-B se află în formă de proteină inactivă sechestrată în citoplasmă. Activarea factorului NF-B se efectuează de numeroase semnale extracelulare proinflamatoare - viruşi şi proteine virale, lipopolizaharidele bacteriale, citokinele proinflamatoare de tipul TNF - *alfa*, IL-1, IL-2, agenţi ce alterează ADN, stresorii oxidativi şi a. În momentul, în care aceşti stimuli extracelulari acţioneaza asupra celulelor se activează calea de semnalare intracelulară cu deplasarea NF-B activat spre nucleul celulei. Concomitent creşte dramatic activitatea transcripţională a NF-B activat. O dată activat NF-B se leagă de *sites*-urile cromatinei şi modulează expresia genelor. Mai multe varietăţi de gene reactive la NF-B se includ în răspunsul imun şi inflamator provocat de semnalele proinflamatoare extracelulare. Este bine studiat rolul NF-B în sistemul imun (dezvoltarea limfocitelor, răspunsul inflamator, mecanismele protective), iar investigaţiile recente implică NF-B ca un reglator important al apoptozei şi dezvoltării embrionare.

În celulele imune NF-B reglează în mod pozitiv expresia unui număr mare de gene angajate în imunitatea mamiferelor şi răspunsul inflamator. Lista genelor transcripţional reglate de NF-B este impunătoare: factorii de ceştere, moleculele de adeziune celulară, selectinele, citokinele IL-1,2,6,8, TNF, *beta*-interferonul, limfotoxina, proteinele fazei acute (angiotensinogena, proteina precursoarea amiloidului seric A), factorii complementului, imunoreceptorii, receptorii limfocitelor T şi MHC clasa I şi II, factorii antiapoptotici.

Corticsteroizii acţionează prin intermediul receptorilor specifici. Familia de receptori steroizi include receptorii specifici pentru glucocorticoizi (GR), mineralocorticoizi (MR), progesteron (PR), estrogene (ER). Toţi membrii a acestei superfamilii de receptori nucleari funcţionează printr-un mecanism comun similar, evoluând în calitate de factor transcripţional ligand-dependent ce se leagă de ADN şi funcţionează prin interacţiunea cu aparatul bazal transcripţional.

În absenţa glucocorticoizilor receptorii steroizi clasici sunt reţinui în citoplasmă în stare inactivă, fiind asociaţi cu proteinele reglatoare a şocului termic. Conformaţia inactivă a GR demonstrează o afinitate înaltă pentru liganzii steroizi. Odată incorporaţi în celulă glucocorticoizii se leagă de receptorii citoplasmatici inactivi şi produc activarea acestora, care constă în modificarea conformaţiei receptorilor, disocierea de la proteinele reglatoare de şoc termic şi hiperfosforilare. Receptorii activaţi sunt translocaţi rapid spre nucleul celular, unde se leagă de secvenţa specifică a ADN denumită glucocorticoid-reactivă. Aceasta induce sau creşte transcripţia genei – ţintă, prezumativ prin interacţiunea cu aparatul transcripţional bazal.

Glucocorticoizi şi receptorii glucocorticoizilor reglează genele imunităţii, genele metabolice, canale şi transportori.

Acţiunea generală a GC constă în inducţia inhibitorilor genelor proinflamatoare (gena IB, care inhibă NF-B) şi supresia genelor imunităţii şi a genelor proinflamatoare- expresia citokinelor proinflamatoare, care sunt cheie reglatoare a răspunsului imun şi reacţiei inflamatoare – IL-1,2,3,4,6,8,10,12 din epiteliul pulmonar, limfocitele periferice etc., TNF şi IFN din limfocitele

periferice, E-selectina din epiteliul pulmonar, moleculele adezive (ICAM-1, ELAM-1) din epiteliul pulmonar şi celulele endoteliale, ciclooxigenaza 2 (furnizoare de PG), inhibitorul NO-sintetazei din hepatocite.

GC iduc mai multe gene metabolice – tirozinaminotransferaza, glutaminsintetaza, glicogensintetaza, glucoza-6-fosfataza, glutaminaza, fibrinogenul, colesterol-7-hidrolaza, argininsuccinatsintetaza, arginaza din ficat, ob/leptin din adipocite, transportorul ileal al acizilor biliari, canalele de sodiu din plămânii fetali, acvaporina 1 (eritroleucemia la şoareci) endotelina din miocitele vasculare, beta-2-microglobulina din ficat.

NF-B şi GC sunt antagonişti fiziologici. NF-B este factorul transcripţional cheie - proimun şi proinflamator, iar GR activat de ligand sunt supresori puternici a imunităţii şi inflamaţiei.

Rolul glucocorticosteroizilor în reacţia stres.

Secreţia GCs este răspunsul endocrin clasic la stres. În pofida acestui fapt rămâne controversat rolul GCs în stres.

Conform viziunii lui Hans Selye GCs este mediatorul stresului, care permite manifestarea sau stimulează stres - răspunsul. Din contra, un punct de vedere revizionist postulează, că GCs supresează stres răspunsul prevenind superactivitatea patologică (reacţiile hiperergice).

Acţiunile GCs sunt proiectate asupra sistemului cardiovascular, volumului lichidelor, imunităţii şi inflamaţiei, metabolismului, proceselor neurobiologice şi reproducţiei.

În viziunea contemporană esenţa fiziologică a hipersecreţiei GC induse de stres nu este protecţia contra factorului stresogen, ci protecţia organismului de efectul reacţiilor de apărare activate de stres. GC îndeplinesc această funcţie prin readucerea la adecvat a reacţiilor de apărare exagerate, care singure ameninţă homeostazia. Alegoric stresul se prezintă ca un incendiu, reacţiile de apărare sunt apa utilizată în stingerea focului, iar GC au rolul de a preveni dauna eventuală produsă de apă.

Reacţia stres parcurge câteva faze (“unde”).

Prima “undă” a stresului apare în timp de secunde după acţiunea factorului stresogen şi include: 1) creşterea secreţiei de catecolamine (CA) în SN simpatic; 2) cu 10 secunde mai târziu survine eliberarea CRH hipotalamic în circulaţia portală; 3)scăderea secreţiei hipotalamice de gonadoliberine (GnRH) şi în scurt timp după aceasta scăderea secreţiei gonadotropinelor hipofizare; 4) secreţia prolactinei (PRL) şi a somatotropinei (STH); 5) secreţia glucagonului. În caz de hemoragie prima undă include de asemenea şi secreţia arginin-vasopresinei (AVP) şi a reninei de către rinichi (la alţi stresori are loc doar secreţia moderată de AVP); acest răspuns este specific, deoarece pierderea fluidelor (cum se întâmplă în hemoragie) trebuie analizată ca o faţetă aparte a stresului.

Secreţie rapidă a hormonilor din unda 1 exercită majoritatea efectelor sale prin mesagerii secunzi intracelulari timp de la câteva secunde până la câteva minute.

A doua undă, mai înceată, include secreţia hormonii steroizi. În timp de minute secreţia GC este stimulată, iar cea a steroizilor gonadali – inhibată. Deoarece acţiunea steroizilor este genomică aceasta se manifestă doar peste o oră de la începutul reacţiei stres, iar diminuarea nivelului steroizilor reproductivi apar doar peste câteva ore. Efectele din unda a doua mediate de steroizi sunt: 1) mobilizarea energiei spre muşchii ce exercită efort (de ex., prin mobilizarea energiei stocate, inhibiţia stocării de mai departe a energiei, gluconeogeneză); 2) creşterea furnizării substratului energetic spre muşchi prin creşterea perfuziei muşchilor; 3) creşterea perfuziei cerebrale şi utilizării locale de glucoză cu ameliorarea activităţii cognitive; 4) stimularea funcţiei imune; 5) inhibiţia funcţiilor reproductive şi comportamentale (declinul rapid al comportamentului sexual proceptiv şi receptiv la ambele sexe şi pierderea erecţiei la masculi); 6)inhibiţia apetitului şi consumului hrănii. În cazuri particulare (hemoragia cu pierderea de lichide) răspunsul include de asemenea retenţia apei prin mecanisme renale şi vasculare.

Glucocorticoizii în funcţie de concentraţie şi de faza stresului exercită acţiuni diferite: acţiune permisivă, stimulatoare, supresivă şi preparativă.

Acţiunea permisivă a glucocorticoizilor este primul mecanism defensiv, prin care organismul se opune stresului şi pare avantajoasă pentru medierea răspunsului la stresor. Ea se caracterizează prin faptul, că GC în concentraţii fiziologice (secreţia bazală) amplifică acţiunea catecolaminelor, secretate în prima undă a răspunsului sters; din contra, lipsa GC în perioada antrerioară stresului atenuează răspunsul la stresor.

Acţiunea stimulatoare a glucocorticoizilor este de asemenea avantajoasă în mediaţia răspunsului la stresor şi constă în faptul, că nivelul de GC indus de

stres stimulează (amplifică) acţiunea hormonilor din prima indă a răspunsului sters şi reacţiile fiziologice timpurii provocate de stresor; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres atenuează răspunsul fiziologic la stresor.

Acţiunea supresivă a glucocorticoizilor vizează evitarea stres-răspunsului exagerat (supraloviturii), care poate fi nocivă pentru organism şi constă în faptul, că nivelul înalt de GC indus de stres inhibă acţiunea hormonilor în prima undă de stres-răspuns şi modificările fiziologice induse de acţiunea stresorului; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres amplifică răspunsul fiziologic la stresor cu consecinţe eventual patologice.

Acţiunea preparativă a glucocorticoizilor modifică calitatea stres-răspunsului repatat şi constă în faptul, că nivelul înalt de GC indus de stres interacţionează cu hormonii primei unde de răspuns a stresului ulterior (repetat) şi modifică răspunsul timpuriu la stresul repetat; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres modifică răspunsul fiziologic la acţiunea repatată a stresorilor. Modularea poate fi mediatorie sau supresivă.

Toate acţiunile enumerate se manifestă în ansamblu şi sunt rare cazurile, în care acţiunea GCs constă doar dintr-un efect (de ex., permisiv, supresiv, stimulator sau preparative). Principial toate pot avea loc în funcţie de concentraţia GCs, curba doză-efect, de receptorii prin care se efectuează acţiunea.

Deoarece efectele GCs se manifestă din momentul ce hormonii se leagă de receptorii săi, perioada latenrtă este de la câteva minute până la câteva zile, iar acţiunea hormonului durează de la câteva ore până la zile şi săptămâni în dependenţă de durata vieţii mARN şi proteinelor ce transmit efectul. Durata acţiunii hormonilor poate avea influenţă majoră asupra răspunsului. Excesul de GCs este benefical sau fără consecinţe nocive timp de câteva zile, însă devine fatal în cazul, în care durează mai mult.

Or GCs ţin apărarea primară a organismului prin evitarea superloviturii şi reduc efectele potenţial nocive ale primei apărări.

Activităţile biologice ale GC în stres.

Majoritatea organismelor şi sistemelor fiziologice sunt susceptibile la acţiunea GCs. Cele mai bine studiate efecte ale GCs sunt următoarele: tonusul cardiovascular, volumul lichidelor şi răspunsul la hemoragie, imunitatea şi inflamaţia, metabolismul, funcţiile neurale şi comportamentul, reproducţia.

Effectele cardiovasculare a GCs constău în creşterea presiunii arteriale, frecvenţei cardiace şi debitului cardiac cu redistribuirea sângelui pentru muşchi prin constricţia vaselor renale şi mezenteriale şi dilatarea vaselor muşchilor scheletici. Aceste efecte ale GCs se datorează efectului inotrop pozitiv al GCs şi acţiunii lor permisive pentru catecolamine. Efectul permisiv al GCs pentru catecolamine se traduce prin creşterea sintezei de catecolamine în structurilr adrenergice (induc fenilalanin-N-metiltransferasa (PNMT), prelungesc acţiunea CA în joncţiunile neuromusculare prin inhibiţia recaptării catecolaminelor din fanta sinaptică şi prin micşorarea nivelului periferic de COMT (catecol-O-metiltransferasa) şi MAO (monoaminoxidaza) – enzime, care degradează catecolaminele, prin mărirea sensibilităţii sistemului cardiovascular (măresc capacitatea de legare şi afinitatea receptorilor adrenergici în muşchii netezi vasculari, a receptorilor G cuplaţi cu proteinele şi cresc sinteza de cAMP induse de CA. În mod indirec, prin inhibiţia sintezei de PG, GCs blochează efectul vasodilatator al acestora. În majoritatea cazurilor GCs facilitează interacţiunea simpatică, iar efectul fiziologic predominant este creşterea permisivă a activaţiei cardiovasculare în stres. Astfel prin acţiunea sa permisivă GCs mediază componenta cardiovsaculară a stresului. Mobilizarea de către GCs a tonusului cardiovascular constituie adaptaţia vitală la stres. Diferiţi stresori demarează activaţia cardiovasculară; acest efect este primordial mediat de SN simpatic, iar GCs amplifică acest efect. Înlăturarea GCs aboleşte răspunsul cardiovacsular la stres.

Hemoragia este un stresor special diferit de alte feluri de stres prin creşterea secreţiei argininvasopresinei (AVP) şi reninei, cu vasoconstricţie şi reţinerea apei. Crucială pentru hemoragie este hiperseceţia (supralovitura) de AVP, care rezultă vasoconstricţie în circulaţia hepatică şi coronariană. Aceasta produce ischemie şi ulterior insuficienţă coronariană şi hipoglicemie profundă (lipsa perfuziei hepatice minimalizează gluconeogeneza). GCs indirect inhibă secreţia AVP şi astfel limitează răspunsul vasoactiv la hemoragie. Din punct de vedere al homeostaziei importanţa supresiei de către GCs a răspunsului la hemoragie constă în protecţia organismului de eventualele leziuni sau moartea provocată de mecanismele defensive proprii.

Acţiunea *imunosupresivă şi antiinflamatoare* a GCs constă în inhibiţia sintezei, eliberării şi eficacităţii citokinelor şi a altor mediatori ce promoveaază

reacţia inflamatoare şi umună. Aceasta include IL-1,2,3,4,5,6,12, IFN-gama, mediatori şi enzime inflamatoare aşa ca histamina, eucosanoide, oxid nitric, colagenaze, elastaze, activatorul plasminogenului. GCs reduce sinteza eucosanoidelor prin inhibiţia expresiei formelor inducibile de ciclooxigenaza-2. GC inhibă sinteza de molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1), prezentaţia antigenului şi expresia proteinelor MHC de clasa II, reduc activarea şi proliferarea T şi B celulelor, supresează chimiotactismul limfocitelor, monocitelor şi granulocitelor cu reducerea acumulării celulelor fagocitare în focarul inflamator. GCs de asemenea conduc la atrofia timusului şi alte ţesuturi limfoide prin iniţierea apoptozei în precursorii celulelor B şi T şi în celulele mature.

Acţiunile metabolice. În stres nivelul glicemiei se ridică rapid, parţial prin mobilizarea din rezerve, prin inhibiţia înmagazinării, prin dezvoltarea rezistenţei insulinice. Aceste modificări sunt induse de CA, glucagon şi somatotropină. Efectul proeminent al acţiunii GCs este hiperglicemia prin stimularea apetitului de către nivelul jos de GCs, stimularea glicogenolizei şi neoglucogenezei prin intermediul glucagonului şi CA, ceea ce constituie răspunsul imediat la stresor; stimularea gluconeogenezei şi depozitării glicogenului în ficat, inhibiţia transportului şi utilizării periferice a glucozei, mobilizarea lipidelor prin lipoliză în adipocite şi a aminoacizilor prin inhibiţia sintezei de proteine şi stimularea proteolizei în muşchi. GCs şi insulina au acţiune opozită asupra glicemiei şi de asemenea asupra apetitului, gluconeogenezei, transportului glucozei, atrofiei muşchilor, sintezei de proteine, lipolizei, lipogenezei; totodată GCs şi insulina sunt sinergişti în depozitarea glicogenului în ficat şi lipogeneză. Nivelul crescut de GCs măresc concentraţia insulinei. Hipercortizolemia cronică (de ex., b. Cushing) provoacă atrofie musculară pronunţată, acumularea şi redistribuirea grăsimilor, are acţiune diabetogenă.

Efecte neurobiologice. În câteva secunde stresul creşte utilizarea glucozei de către creier. Factorii stresanţi facilitează formarea memoriei.

Stresorul inhibă comportamentului reproductiv. Aceasta include declinul concentraţiei portale de GnRH şi secreţiei de gonadotropine hipofizare în primele minute. Ca consecinţă are loc atenuarea rapidă a capacităţii erectile şi declinul proceptivităţii şi receptivităţii sexuale la ambele sexe. În prima undă hormonală acest efect este mediat central – CRH inhibă fiziologia şi comportamentul reproductiv, iar administrarea antagoniştilor CRH parţial reversează supresia secreţiei de LH indusă de stres. Opiaţii eliberaţi în stres de asemenea supresează reproducţia şi, la fel ca şi CRH, inhibă secreţia GnRH. SN simpatic are proprietăţi antireproductive – blochează erecţia iniţiată de stimularea parasimpatică. Or GCs deregleză fiziologia reproductivă prin micşorarea secreţiei GnRH şi a LH, prin reducerea reactivităţii gonadelor la LH şi micşorarea concentraţiei receptorilor LH. Probabil, aceste efecte nu sunt provocate de concentraţiile bazale de GCs. Astfel, adrenalectomia la animalele nestresate nu ridică nivelul de testosteron, ceea ce indică că dozele bazale de GCs nu sunt suficiente pentru dereglarea reproducţiei. Administrarea a 20-100 mkg/kg/zi de dexametazon timp de 5 zile nu micşorează nivelul bazal de LH la masculi, în timp ce 500 mkg fac aceasta în mod dramatic.

30.2.1. Hipo- şi hipersexcreţia glucocorticoizilor.

Cauzele *hipersecreţiei glucocorticoizilor,* în afară de reacţia stres, sunt procesele hipotalamice (hiperproducţia de CRH) , hipofizare (hiperproducţia de corticotropină) sau procesele din suprarenale cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv hipercorticism terţiar, secundar şi primar).

Manifestările hipercorticismului reies din activităţole biologice ale glucocorticoizilor şi constău în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului şi ţesutului limfoid, ulceraţie sau recidivarea ulcerilor preexistente gastrice şi duodenale, imunosupresie, rezistenţă scăzută la infecţii, hiperglicemie cu toleranţa scăzută la glucoză, limfocitopenia, eozinopenia, dereglări reproductive şi sexuale.

Cauzele *hiposecreţiei glucocorticoizilor* pot fi procesele hipotalamice, hipofizare şi suprarenaliene. Din afecţiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecţii grave (septicemia), tuerculoza, metastaze tumorale, intoxicaţii, procese autoimune.

Se manifestă prin astenie nervoasă şi musculară, hipoptensiune arterială, colaps, insuficienţă cardiovasculară, hiponatriemia şi retenţia potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreţia ACTH cu hiperpigmentaţia pielii (în insuficienţa primară; în insuficienţa secundară şi terţiară nivelul ACTH este scăzut), rezistenţa scăzută la stres, infecţii, predispoziţia la boli alergice.

30.2.2. Hipo- şi hipersexcreţia aldosteronului

Hiperaldosteronismul poate fi primar şi secundar. Hipoaldosteronismul primar prezintă tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor şi se manifestă prin fenomene renale (oliguria şi ulterior poliuria) şi neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) şi cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constău în retenţia sodiului (hipernatriemie) şi pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieşirea din celulă a potasiului cu intrarea în celule a sodiului, ceea ce provoacă hiperhidratare intracelulară, inclusiv şi a endoteliocitelor, ceea ce, la rând cu sensibilizarea vaselor faţă de catecolamine, conduce la îngustarea lumenului vaselor cu hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv hipokalieimiei.

Hiperaldosteronismul secundar este consecutiv hipovolemiilor sau ischemiei rinichilor cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, degradarea insuficientă a aldosteronuli de către ficat şi acumularea în exces a acestuia.

Hipoaldosteronismul se întâlneşte mai rar şi este în relaţie cu defecte enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, dereglarea mecanismelor de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reţinerea potasiului ci hiperkaliemie, astenie musculară şi nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

30.2.3. Hipo- şi hipersecreţia corticosteroizilor sexuali.

*Forma congenitală a hipersecreţiei corticoizilor sexuali e*ste cauzată de hiperplazia congenitală a suprarenalelor şi se manifestă prin modificarea organelor sexuale la naştere – izosexuală la băieţi şi heterosexuală la fete. La băieţi se manifestă prin testicule mici, penis dezvoltat, pilozitate pronunţată, oprire în creştere. La fete survine pseudohermafroditism, intersexualitate, hipertrofia clitorisului cu aspect de penis şi a labiilor mari, pilozitate pubiană androgenă, voce îngroşată, hirsutism.

Alte forme de hipersecreţie sunt cauzate de tumori ale corticosuprarenalelor, hipersecreţia ectopică de corticosteroizi sexuali, insuficienţa de 21-hidroxilază cu scăderea secreţiei cortizolului, hipersecreţie de ACTH şi stimularea sintezei androgenelor. Se manifestă la băieţi prin azoospermie (forma feminizantă), atrofie testiculară, iar la fetiţe – prin atrofie utero-genitală, lipsa dezvoltării glandelor mamare, amenoree, inversiunea instinctului sexual, virilism, hirsutism.

Sindroamele adrenogenitale sunt în relaţie cu secreţia de către suprarenale a androgenelor şi estrogenelor. Manifestările clinice depind de sex, vârstă şi de hormonii secretaţi în exces (androgene sau estrogene) şi se manifestă prin două forme – izosexuală şi heterosexuală. La bărbaţi secreţia excesivă de androgene (androstendion şi adrenosteron) provoacă inhibiţia secreţiei hormonilor gonadotropi cu atrofierea ulterioară a glandelor sexuale. La femei are loc atrofierea caracterelor sexaule primare, involuţia caracterelor sexaule secundare, masculinizarea, musculatură viguroasă (acţiunea anabolică a androgenelor). La băieţi are loc pubertaţia precoce, iar la bărbaţi se evidenţiază efectul anabolic.

Hipersecreţia estrogenelor provoacă la fetiţe pubertaţie precoce, la bărbaţi – involuţia caracterelor sexuale secundare, feminizarea.

30.3. Fiziopatologia glandei tiroide

Hormonii tiroidieni. Sinteza hormonilor tiroidieini constă din câteva procese. Iniţial tireocitele captează din sânge şi concentrează ionii de iod. Iodul alimentar provine din apa potabilă, din sarea iodată şi din pâine (de ex., în SUA), din medicamente, din dezinfectantele ce conţin iod, din preparatele de contrast radiologic. În genere aportul de iod este de cca 200-500 mcg pe zi. În regiunile geografice cu o carenţă severă de iod aportul zilnic poate constitui doar 10 mcg. Iodul alimentar este rapid absorbit din intestin în sânge şi împreună cu iodul extras din tiroxină (T_4) la deiodinare constituie *pool*-ul extraglandular al iodului anorganic, echilibrat dinamic cu glanda tiroidă şi rinichii. Cantitatea de iod captată zilnic de tiroidă din sânge este de cca 100 mcg. Perioada de înjumătăţire a iodizilol în plasma sanguină la persoanele fără afecţiuni renale este de 2-5 ore. La subiecţii normali care consumă zilnic cca 150 micrograme de iod *clearance*-ul iodului este de 10-25 ml pe minut; *clearance*-ul renal este de 30 ml pe minut; acesta rezultă predominant din filtraţia glomerulară, deoarece nu există date despre secreţia tubulară sau transportul activ al iodului.

Ionii de iod sunt incorporaţi în tiroidă contra gradientului de concentraţie. Aici ei sunt transferaţi în compuşi organici de către peroxidaza tiroidiană şi eliminaţi din celulă în lumenul foliculului. Concomitent în reticulul endoplsmatic granular are loc sinteza polipeptidei tireoglobulina. Tireoglobulina este proteina – matrice pe care se sintetizează hormonii tiroidieni în glanda tiroidă. Tireoglobulina este o glicoproteină care incorporează şi conţine cca 110 radaicali ai tirozinei şi are funcţie de iodinare. Tireoglobulina sintetizată în reticulul endoplasmatic ulterior este de asemenea eliminată prin exocitoză prin partea apicală a membranei citoplasmatice a tireocitului în lumenul foliculului. Tireoglobulina este locul de incorporare a iodului în tireoglobulină şi de asambalre a iodtironinelor din iodtirozine – cuplul din două molecule de diiodtironină rezultă tetraiodtironina (T_4, tiroxina), iar cuplul diiodtironina şi monoiodtironina rezultă triiodtironina (T_3). În tireocite proteazele clivează tireoglobulina în molecule de tetra- şi triiodtironină, care sunt secretate în circulaţia sanguină şi limfatică.

Sinteza hormonilor tiroidieini este reglată de hormonul tireotrop (TSH) (mecanismul extratiroidian) şi de concentraţia iodului în sânge (mecanismul intratiroidian). Hormonul tireostimulant (TSH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. Secreţia hormonului titeostimulant este reglată la nivel hipotalamic de către tiroliberină, iar la nivelul adenohipofizei de către hormonii tiroidieni (forma

liberă) prin mecanismul de retrocontrol negativ. Mecanismul intratiroidian constă în următoarele. La aportul excesiv de iod acesta inhibă incorporarea ionilor de iod în compuşii organici şi reduce sinteza hormonală (efectul Wolff-Chaikoff), iar în caz de carenţă de iod tireoglobulina este puţin iodată, creşte raportul MIT/DIT, este faforizată sinteza de T3 în raport cu sinteza de T4. Or există un mecanism adaptaţional destinat de a produce un hormon de activitate biologică mai mare - triiodtironina.

TSH interacţionează cu receptorii specifici de pe membrana tireocitelor, stimulând prin intermediul mesagerilor secunzi intracelulari captarea şi oxidarea iodului, incorporarea acestuia în tireoglobulină, proteiliza tireoglobulinei şi formarea hormonilor tiroidieni – T4 şi T3. Acţiune stimulatoare asupra secreţiei hormonilor tiroidieni au alimentele proteice, temperatura joasă, întunericul, gestaţia, parturiţia, lactaţia; din contra – temperatura înaltă, lumina puternică inhibă activitatea tiroidiană.

Hormonii tiroidieni tetraiodtironina (T_4) şi triiodtironina (T_3) circulă în sânge sub formă legată cu proteinele transportoare - TBG (*thyroxine binding globulin*) sau albumină; variaţia formelor de transport modifică bilanţul hormonal. Astfel, în cazul în care TBG este crescută, creşte şi concentraţia de T_4 total paralel cu concentraţia normală de T_4 liber (de ex., în gestaţie, la administrarea de hormoni estrogeni sau progestativi); dacă nivelul de TBG este dimunuat scade de asemenea şi concentraţia de T_4 total în timp ce concentraţia de T_4 liber este normală (în sindromul nefrotic, ciroza hepatică).

Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni este efectuat de trei enzime, care catalizează deiodinarea hormonilor tiroidieni în ţesuturi. Deiodinaza tip I este responabilă de deiodinarea T_3 în T_3; această enzimă produce aproape în excluzivitate T_3 circulant în sânge. Deiodinaza tip II are aceiaşi acţiune şi este expresată în creier, hipofiză, ţesutul adipos şi în placentă. Deoarece activitatea deiodinazei tip II creşte odată cu micşorarea disponibilităţii de T_4, se consideră, că activitatea acestei enzime reprezintă mecanismul homeostatic de menţinere a producţiei de T_3 în ţesuturile periferice, inclusiv şi în placentă la gravidele cu hipotiroidism, ceea ce asigură fătul cu cantitatea necesară de tiroxină necesară pentru organogeneză. Placenta mai coţine şi deiodinaza tip III, care converteşte T_4 în T_3, iar T_3 în T_2.

Acţiunea biologică a hormonilor tiroidieni. Triiodtironina este hormonul tiroidian primar, iar tetraiodtironina (tiroxina) serveşte în calitate de precursor pentru sinteza de T_3 prin deiodinare sub acţiunea iodtironin deiodinazei. Conversia periferică a T_4 în T_3 serveşte la stabilizarea nivelului de T_3 circulant. Nivelul seric de T_4 joacă rol suplimentar în homeostazia hormonilor tiroidieni. În stările caracterizate prin concentraţia joasă de T_4 în ser din cauza deficienţei de iod creşte activitatea iodtironin-deiodinazei în creier, ceea ce rezultă amplificarea conversiei T_4 în T_3 şi compensarea parţială a deficienţei de hormon prin mărirea activităţii acestuia.

Interrelaţiile T_4-T_3 capătă o imnportanţă deosebită în perioada dezvoltării antenatale a creierului. Creierul este deosebit de bogat în tipul II de iodtironin-deiodinază. Creşterea activităţii acestei enzime la animalele hipotiroidiene în scopul menţinerii nivelului intracelular de T_3 sugerează, că interacţiunea T_3 cu receptorii specifici nucleari este o etapă critică în medierea acţiunii acestui hormon asupra creierului.

T_3 este fixat de receptorii nucleari T_3R cu o afinitate mai mare pentru T_3 decât pentru T_4, iar interacţiunea hormonului cu receptorii iniţiază cascada de evenimente nucleare, care rezultă amplificarea sau inhibiţia expresiei acelor gene, de care s-a fixat complexul T_3-T_3R.

Rolul hormonilor tiroidieni maternali în dezvoltarea creierului fetal este crucială. Studiile au demonstrat, că la embrionul uman cu hipotiteoidism transferul transplacentar maternal-fetal asigură cca 25-50% din necesităţile de T_4 pentru dezvoltarea normală a fătului. Ca răspuns la scăderea concentraţiei de T_4 creşte activitatea tipului II de 5-deiodinază în creierul fetal, ceea ce asigură menţinerea nivelului normal sau aproape normal de $T_4$3în creier (dar nu şi în alte ţesuturi). Deoarece după naştere dispare sursa maternală de T_4 aceşti copii pot avea un nivel normal de dezvoltare intelectuală doar la un tratament prompt început chiar de la naştere.

Hormonii tiroidieni posedă efecte metabolice, funcţionale şi morfogenetice.

Efectele metabolice constău în intensificarea proceselor oxidative, creşterea consumului oxigenului în muşchi, miocard, ficat, piele, creşterea termogenezei (efectul calorigen) prin deccuplarea oxidării şi fosforilării. Hormonii tiroidieni intensifică lipoliza şi inhibă lipogeneza, activează sinteza colesterolului concomitent cu intensificarea utilizării şi eliminării din organism a acestuia. La fel ca şi adrenalina hormonii tiroidieni intensifică glicogenoliza, inhibă glicogenogeneza, contibuie la proteoliză şi neoglucogeneză.

Hormonii tiroidieini activează sistemele simpatoadrenal şi cardio-vascular, stimulează eritropoieza, secreţia glandelor digestive şi apetitul.

Efectele morfogenetice constău în dezvoltarea somatică, formarea SNC în perioada embriogenezei şi postanatală timpurie.

Estimarea funcţiei glandei tiroide se efectuează prin explorarea funcţiei bazale sau dinamice a tiroidei; captarea şi distribuţia intratiroidiană a iodului radioactiv; efectele periferice ale hormonilor tiroidieni. Dozarea statică include măsurarea iodemiei sau ioduriei timp de 24 ore; analiza formelor libere – T_4 liber (normal 11-23 pmol la litru) şi T_3 liber (normal 3-8 pmol la litru). (De menţionat, că în cazul prezenţei anticorpilor anti- T_3 se măreşte artificial valoarea T_3 liber.). Pentru practica cotidiană este suficientă dozarea T_4 şi TSH. Din alte probe fac parte: tireoglobulina, care este dozată pentru monitorizarea cancerului tiroidian şi care este crescută şi în unele forme de tiroidită, la fumători, la gravide, la persoanele cu guşă, în prezenţa anticorpilor anti-TG şi scăzută în tiretoxicoze.

Calcitonina secretată de celulele C ale tiroidei poate fi dozată prin determinarea atât a secreţiei bazale, cât şi celei stimulate prin administrarea pentagastrinei. Hipersecreţia calcitoninei permite diagnosticarea hiperplaziei celulelor C, a carcinoamelor tiroidiene medulare; ea poate fi crescută în tiroidita cronică, insuficienţa renală, în hipercalciemie, hipergastrinemie.

Măsurarea cheltuelilor totale de energie în condiţii bazale (metabolismul bazal) prin calorimetria indirectă este de asemenea un indiviu al secreţiei tiroidiene.

Teste dinamice. Administrarea intravenoasă a 2OO µg de TRH (*Thyrotropin-Releasing-Hormone*) rezultă secreţia de TSH cu maximumul peste 30 minute. Testul cu TRH apreciază reactivitatea tireotropului adenohipofizar, care depinde de integritatea celulelor tireotrope, de nivelul hormonemiei – excesul de hormoni tiroidieni endo- sau exogeni inhibă răspunsul tireotrop. Răspunsul tireotrop permite diferenţierea hipotiroidismului central hipofizar (secundar) de cel periferic (primar). Lipsa răspunsului la TRH în perioada tratamentului guşei sau cancerului tiroidian cu hormoni tiroidieni mărturiseşte despre o inhibiţie fiziologică tireotropă.

Scintigrafia şi curbele de fixaţie.

Captarea iodului radioactiv de către tiroidă necesită injecţia de iod radioactiv (I_{131} sau I_{123}), se exprimă în procente de iod captat în raport cu doza totală administrată (normal – 20% către ora a 6, 40% către 24 ore) şi reflectă secreţia hormonală bazală, care este ridicată în caz de hipertiroidism. Această probă este contraindicată gravidelor şi copiilor, în supraîncărcarea organismului cu iod (medicamente iodate),

Scintigrafia izotopică oferă o imagine a glandei şi se efectuează cu Tehneţiu 99, însă doar scintigrafia cu iod radioactiv corespunde imaginei funcţionale a glandei. Astfel se poate de studiat aspectul funcţional al unui nodul, care poate fi "fierbinte" în caz de hiperfixaţie sau "rece" în caz de hipofixaţie.

Dozarea autoanticorpilor anti-peroxidazici (anti-TRO) este informativă în 80% cazuri de tireoidită Hashimoto, anticorpii antireceptori TSH (IgTS) şi antitireoglobulinici (anti-TG) se depistează în 80% de cazuri de boala Basedow. Tot oadată 10% de subiecţi normali posedă anti-TG şi anti-TPO fără patologie tiroidiană.

Hipertiroidismul.

Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncţie tiroidiană cu excesul de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene (gradul avansat se numeşte tioreotoxicoză). Se disting trei forme de hipertireoză: primară prin afecţini primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundare prin afecţiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) şi terţiară prin afecţiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului. Cea mai frecventă formă este guşa difuză toxică, patogenia căreia constă în elaborarea de anticorpi tiroidstimulatori (reacţie alergică tip V), care interacţionând cu receptorii TSH de pe membrana tireocitelor activează secreţia hormonilor tiroidieni. Concomitent prin feed-back negativ hiperhormonemia inhibă secreţia TSH hipofizar.

Hipertiroidismul reprezintă o consecinţă a hiperfuncţiei totale sau a unei părţi a glandei tiroide. Entitatea nozologică cea mai frecventă este boala Basedow, care prezintă o hiperfuncţie tiroidiană autonomă de natură autoimună. Patogenia constă în stimularea excesivă de natură autoimună a tiroidei independent de adenohipofiză de către anticorpii anti-receptori membranari (receptorii pentru TSH). Consecinţele hiperstimulării tiroidiene sunt hiperplazia parenchimatoasă cu infiltraţie limfocitară şi efectele periferice ale hipertiroidismului.

Tireotoxicoza “artificială” şi cea iatrogenă poate fi indusă de consumul excesiv de hormoni tiroidieni (deseori clandestin, în special cu scop de slăbire).

Hipertiroidismul de orice origine se manifestă prin dereglări neurologice şi psihice, metabolice, cardio-vacsulare.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin decuplarea oxidării şi fosforilării în mitocondrii, diminuarea sintezei de ATP, creşterea concentraţiei de ADP şi fosfor anorganic, intensificarea energogenezei şi calorigenezei, creşterea metabolismului bazal. Metabolismul glucidic se caracterizează prin activaţia fosforilazei hepatice cu intensificarea glicogenolizei, depleţia ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei şi intensificarea absorbţiei glucozei din intestin, hiperglicemie. Activarea ciclului pentozofosforic de către hormonii tiroidieni conduce la sinteza de NADPH. Totodată se activizează şi insulinaza hepatică, degradarea accelerată a insulinei şi deficienţa acestui hormon, ceea ce stimulează secreţia insulinei, care fiind îndelungată poate epuiza funcţional pancreasul endocrin. Dereglarea metaolismului proteic constă în intensificarea catabolismului proteinelor, bilanţ negativ de azot, excreţia intensă de azot, potasiu şi fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia muşchilor striaţi, osteoporoză). Dereglarea metabolismului lipidic se manifestă prin sensibilizarea fibrelor simpatice din ţesutul adipos cu lipoliză intensă, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiţia lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercetonemie, cetonurie.

Manifestările neurogene se traduc prin creşterea excitabilităţii SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efectele specifice.

Manifestări cardiovasculare constău în creşterea concentraţiei de beta-adrenoreceptori în cord şi hipersensibilizarea organului la acţiunile adrenergice, degradarea hormonilor tiroidieini cu formarea de produşi denumiţi pseudocatecolamine. Acţiunea cardiotropă a hormonilor tiroidieni constă din suma acţiunii cardiotrope pozitive şi a efectelor metabolice în miocard – intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării şi fosforişării, depleţia rezervelor de glicogen şi creatinfosfat, creşte conţinutul de acid lactic. În rezultat survine hiperfuncţia cardiacă – tahicardia, creşterea excitabilităţii, fibrilaţie atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociaţie cu dereglările metabolice conduce la degenerescenţa miocardiocitelor (miocardiodistrofie), insuficienţa circulatorie cardiogenă.

În hipertiroidism creşte şi tonusul arteriolelor cu hipertensiune arterială.

Semnele clinice cardinale ale hipertiroidismului sunt slăbirea rapidă paradoxală alături de apetitul păstrat sau chiar cu bulimie, slăbirea predominantă a muşchilor proximali (de ex., m. quadriceps cu “simptomul taburetei” – subiectul aşezat pe scaun nu se poate ridica în picioare), miastenie; tahicardie constantă în repaus cu ritmul sinuzal (100-130 pe minut), care se agravează la efort, dispnee la efort, guşa difuză omogenă cu implicarea ambilor lobi tiroidieni, privire strălucitoare, simptoame palpebro-retractile – retracţia pleoapei superioare cu apariţia limbului cornean de sus, asinergia oculo-parpebrală la privirea în jos concomitent cu mărirea limbului cornean de sus, clipire rară; exoftalmie simplă (este prezentă în 85% de cazuri fără a fi specifică pentru b. Bazedow; în tiroidită Hashimoto incidenţa simptomului este de 10%). Exoftalmia se datorează unui edem a muşchilor retrobulbari, care împing în afară globul ocular, făcând apariţia limbului cornean de sus şi de jos.

Din alte simptoame fac parte iritabilitatea, comportament instabil, tremor şi gesturi stângace, oligohipomenoree, osteoporoză în special în menopauză, astenie sexuală, impotenţă şi ginecomastie la bărbaţi, termofobie, sete. Este caracteristic mixedemul pretibial datorat infiltraţiei edematioase şi inflamatorie a jambei la nivelul crestei tibiale.

Hipotireoidismul.

Hipotireoidismul este starea caracterizată prin insuficienţa hormonilor tiroidieni şi(sau) prin diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecţiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carenţa de iod), secundar (afecţiuni hipofizare cu insuficienţa tireotropinei) sau terţiar (afecţiuni hipotalamice cu insuficienţa TRH).

Hipotiroidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulţi – prin mixedem.

Hipotiroidismul se manifestă prin dereglări ale metabolismului energetic (diminuarea proceselor oxidative, scăderea metabolismului bazal), glucidic (diminuarea activităţii fosforilazei cu acumularea de glicogen în ficat, diminuarea activităţii hexokinazei cu dereglarea absorbţiei glucidelor din intestin, diminuarea oxidării glucidelor cu deficitul de oxaloacetat, a ciclului pentozofosforic cu deficitul de NAPH şi în final cu intensificarea cetogenezei cu hipercetonemie, cetonurie, acidoză metabolică), lipidic (hipercolesterolemie şi ateromatoză), proteic (diminuarea anabolismului proteic concomitent cu intensificarea catabolismului).

Mixedemul congenital sporadic are drept cauză hipo- aplazia glandei tiroide şi se manifestă prin subdezvoltarea somatică şi psihică – cretinism tireopriv, idiotism.

Cretinismul endemic este în relaţie cu deficitul de iod în solul şi apele anumitor regiuni geografice. La rând cu dfeficitul de iod în patogenia cretinismului endemic mai au importanţă şi unele substanţe exogene cu acţiune tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conţin substanţe tireostatice, substanţe sintetice – tioureea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele şi a. Concentraţia joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreţia TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (guşa, acţiune goitrogenă, strumogenă).

Hipotiroidismului la adulţi. Insuficienţa tiroidiană la adulţi poate fi consecinţă a distrucţiei glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamente ce inhibă funcţia sau proliferarea tiroidei, ingerarea iodului radioactiv, tiroidita autoimună, senescenţa cu scleroza tiroidiană, dereglarea congenitală a hormonogenezei, utilizarea antitiroidienelor, afecţiuni hipofizare cu deficienţa de TSH, afecţiuni suprahipofizare cu deficienţa de TRH. Hormonemia tiroidiană joasă se poate întâlni în denutriţie, deficit congenital de TBG, în prezenţa anticorpilor antihormonali.

Hipotiroidismul periferic este mai frecvent de origine organică: congenitală şi achiziţionată – iatrogenie (iod radioactiv, tiroidectomie, radioterapie), autoimună (tireoidita Hashimoto), funcţională congenitală, care se manifestă în perioada adultă, supraîncărcarea organismului cu iod, antitiroidienele de sinteză, litiul.

Patogenia manifestărilor hipotiroidismului ţine de deficienţa efectelor hormonilor tiroidieni.

Manifestările cutanate constău în infiltraţie cutano-mucoasă, mixedem, anasarca, piele uscată, rece mai ales în regiunea extremităţilor, edem dur cu degete reci, figură umflată, edematioasă, rotungită, pleoape albe şi edematioase, buze violete cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărămicioase, păr rar, alopeţie, depilaţie axilară şi pubiană, senzaţie de frig şi hipotermie.

Manifestări cardio-vasculare sunt bradicardia, zgomote cardiace surde, cianoza buzelor, pericardită, megalocardie, microvoltaj cardiac şi dereglarea repolarizării miocitelor, aterome coronariene.

Din manifestările respiratorii fac parte dispnea, hipoventilaţia alveolară, pleurezia.

Dereglări neuro-psihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacţii întârziate, pierderea memoriei, somnolenţă, mişcări lente, sedentarism, indiferenţă, pasivitate, depresie, psihoze halucinatorii, diminuarea sexualităţii, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

Din alte manifestări se înregistrează crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem), constipaţii, balonare abdominală, ileus paralitic, ascită,

menoragie, hiperprolactinemie şi galactoree, extinderea şeei turceşti din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

În sânge se depistează hipercolesterolemie, anemie microcitară, normocitară şi deseori macrocitară, în caz de hipotiroidism periferic (primar) are loc creşterea concentraţiei plasmatice de TSH (> 6 mU/L), scăderea T_4 sau valori normale de T_4 dar cu diminuarea raportului T_4/T_3 (insuficienţă tiroidiană de rezervă), iar în hipotiroidismul central (secundar) – scăderea concomitentă a T_4 şi TSH. Testul cu TRH permite diferenţierea hipotiroidismului hipofizar de cel suprahipofizar: reacţia secretorie de STH a hipofizei la administrarea tiroliberinei denotă hipotiroidism hipotalamic (terţiar), iar lipsa reacţiei – hipotiroidism hipofizar (secundar).

Guşa simplă prezintă mărirea în volum a corpului tiroidei fără de leziuni inflamatorii sau degenerative şi fără dereglări secretorii. Etiologic guşa se clasifică în congenitală, endemică, sporadică şi experimentală.

Guşa prin dereglări congenitale ale hormonogenezei este în relaţie cu absenţa iodurilor, deficitul incorporării iodului în compuşii organici, absenţa dehalogenazei, anomalii ale tireoglobulinei.

Guşa endemică afectează cel puţin 10% de populaţie din regiunea deficitară de iod. (Se vorbeşte despre guşa endemică doar în cazul, în care este afectată cel puţin 10% de populaţie). Aceste arealuri geografice nu sunt obligatorii regiunile muntoase. Factorii etiologici sunt numeroşi: aportul zilnic de iod mai puţin de 50 mcg; goitrogeni naturali care eliberează tiocianuri (brassica, manioca), malnutriţia şi poluanţi, ereditatea, radiaţia).

Guşa sporadică atacă în special femeele adolescente, dezvoltarea fiind favorizată de diferite etape a vieţii genitale.

Guşa "experimentală" se instalează în tireoidectomia parţială, tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, iod, litiu, pierderi urinare de proteine ce leagă hormonii tiroidieni (sndromul nefrotic).

Guşa spontană sau cea experimentală provocată de carenţa de iod sau prin administrarea antitiroidienelor de sinteză reprezintă răspunsul hipofizei la deficienţa de hormoni tiroidieieni prin stimularea retroreglatorie a secreţiei hormonului tireotrop. Acesta este un mecanism de compensare, care constă în hiperplazia tiroidei sub acţiunea tireotropului şi permite menţinerea eutiroidismului.

Dereglarea secreţiei tireocalcitoninei. Tireocalcitonina este secretată de către celulele C parafoliculare, care intră în componenţa sistemului APUD. Calcitonina are efect antagonist cu cel al parathormonului – inhibă osteoclaştii contribuind la transformarea în osteoblaşti, frânează rezorbţia osului, are efect calciuretic, intensifică formarrea de 1,25-dihidroxivitamină D şi absorbţia calciului din intestin.

30.4. Fiziopatolgia gonadelor

30.4.1. Fiziopatologia testiculelor.

La majoritatea speciilor animale toate aspectele reproducţiei sunt controlate de hormonii secretaţi de ovare şi testicule. Aceste funcţii includ: formarea genotipului sexual în perioada embriogenezei, formarea fenotipului sexual în perioada postnatală, care include maturaţia sexuală în perioada pubertaţiei, diferite forme de comportament sexual tipic pentru fiecare sex, atracţia sexuală şi potenţa.

La om steroizii gonadali sunt responsabili de diferenţierea fenotipică sexuală, maturaţia sexuală, libidou şi potenţă. Comportamentul sexual la om mai include şi identitatea de sex, perceperea *eu*-lui masculin sau femenin, rolul comportamental conform sexului (sexul social sau identitatea socială), diferite procese prin care identitatea sexuală este demonstrată altor indivizi. Se consideră, că conmportamentul sexual la om este mai complex, decât la alte specii şi că identitatea sexuală este determinată în mare măsură şi de factorii sociali şi psihologici.

Dezvoltarea sexuală în ontogeneză. Embrionii de ambele sexe se dezvoltă într-o manieră identică pâna la şapte săptămâni de gestaţie, după ce dezvoltarea anatomică şi psihologică diverge. Dezvoltarea sexuală normală a embrionului depinde de trei procese succesive. Primul proces include determinarea sexului genetic în momentul conceperii (XX sau XY). Al doilea proces include formarea sexului gonadal sub influenţa informaţiei codificate în cromozomii sexuali – gonada iniţial indiferentă se diferenţiază în ovare sau testicule. Procesul final include translaţia sexului gonadal în sexul fenotipic. Feminizarea tractului genital se produce în prezenţa ovarelor sau în absenţa gonadei masculine funcţionale – în aceste condiţii are loc dezvoltarea ductului mulerian

– mugurele tractului genital femenin şi inhibiţia ductului volfian – mugurelui tractului genital masculin, iar în sumă se dezvoltă fenotipul sexual femenin. Masculinizarea tractului urogenital şi a genitaliilor externe masculine necesită testiculele funcţionale şi secreţia a trei hormoni cu trei acţiuni succesive: hormonul antimulerian, testosteronul şi dihidrotestosteronul (metabolitul 5-redus al testosteronului). Hormoinul antimulerian sintetizat în testiculele fetale produce supresia ductului mulerian şi astfel prevene dezvoltarea uterului şi a trompelor uterine la bărbaţi. Testosteronul sintetizat de testicule circulă în plasmă şi transformă ductul volfian în epididim, vasa deferenţia şi veziculele seminale. Dihidrotestosteronul format predominant în celulele – ţintă din testosteron induce formarea uretrei masculine, prostatei şi genitaliilor masculine externe.

Dereglarea oricărui din aceste trei procese poate cauza dezvoltarea sexuală anormală, care rezultă dereglări a sexului cromozomial, gonadal sau fenotipic.

Rolul hormonilor sexuali în controlul libido-ului şi potenţei la om.

Din punct de vdere biologic steroizii exercită două tipuri de efecte comportamentale: efecte organizaţionale şi activatoare. Efectul organizaţional este exercitat de hormoni la etapa de organogeneză şi constă în modificarea dezvoltării anatomice a creierului în conformitate cu specia, ceea ce imprimă ireversibil anumite modele stereotipe de comportament, care, fiind imprimate, se manifestă şi în lipsa hormonilor sexuali. Efectele activatoare constău în suscitarea anumitor activităţi sexuale discrete (de ex., comportamentul copulativ) şi necesită prezenţa perpetuă a steroizilor pentru manifestarea deplină. Această delimitare este convenţională. Astfel, efecterle organizaţionale pot fi latente în absenţa hormonilor sexuali, iar efectele activatoare asociate pot persista şi după castraţie.

Libidoul sau dorinţa sexuală este definit ca necesitatea biologică pentru activitatea sexuală şi repezintă atracţia sexuală instinctivă, exprimată tipic prin "căutare sexuală" ("vânătoare sexuală"). Intensitatea libidoului este variabilă la diferiţi indivizi şi chiar la unul şi acelaşi individ în diferite perioade de timp. Bazele psihologice ale libidoului sunt puţin cunoscute. Din factorii determinanţi fac parte activitatea sexuală în trecut şi prezent, anturajul psihosocial, receptorii dopaminergici ai creierului şi măduvei spinării, hormonii gonadali.

Potenţa este abilitatea de a efectua un raport sexual complet. Ea include la bărbaţi reacţia specifică la excitanţii erogeni prin erecţie penială suficientă pentru penetraţia vaginală, activitatea fricţională de durată optimală şi ejacularea. Aceste funcţii sunt influenţate de hormonii gonadali. Astfel, la bărbaţi castraţia prepubertală, înainte de secreţia androgenelor, previne dezvoltarea atracţiei sexuale, în timp ce castraţia bărbaţilor adulţi produce un declin al comporatmentului sexual, însă doar ocazional un bărbat castrat poate fi capabil de copulaţie timp de 2 ani după castraţie. Tearpia substituitivă cu androgene a bărbaţilor hipogonadali restabileşte rapid atracţia sexuală. Faptul, că administrarea inhibitorilor aromatazei la masculii maimuţelor castrate afectează atracţia sexuală dovedeşte rolul crucial în atracţia sexuală a metaboliţilor estrogenici ai testosteronului dar nu a însăşi testosteronului.

Evidenţa rolului androgenelor în reglarea comportamentului sexual la om este sprijinită şi de dependenţa libidoului de concentraţia serică a testosteronului, însă aceasta este mai veridică la bătrâni, dar nu la tineri. Nivelul înalt de testosteron poate scurta perioada de latenţă a erecţiei stimulată de factroii erogeni lafel ca şi perioada de refracteritate, iar restabilirea nivelului de testosteron la bărbaţii hipogonadali restaurează interesul sexual, scurtează latenţa şi refracteritatea, creşte frecvenţa şi magnitudinea erecţiilor nocturne. Din contra, sistarea terapiei cu testosteron la bărbaţii hipogonadali conduce la declinul libidoului în 3-4 săptămâni cu scăderea erecţiilor spontane.

La femei anihilarea secreţiei ovariene prin ovariectomie sau în menopauza naturală nu are efect esenţial asupra activităţii sexuale. Explicaţia constă în faptul, că paternul sexual femenin odată fixat în ontogeneză devine hormonal independent. Este posibil, că atracţia sexuală la femei este dependentă de aceiaşi hormoni, ca şi la bărbaţi, adică de androgene. Deoarece ovariectomia nu influenţează formarea androgenelor adrenaliene, aceasta nu afectează nici atracţia sexuală. Din contra, hipofizectomia sau adrenalectomia cu sistarea secreţiei androgenelor la femeele castrate anterior diminuează dorinţa sexuală. Se consideră, că androgenele adrenaliene la femei au efect direct asupra dorinţei sexuale sau acţionează ca prohormoni pentru sinteza în ţesuturile extraglandulare a altor hormoni steroidieni, care pot menţine atracţia sexuală în lipsa hormonilor ovarieni.

La bărbaţii castraţi în ţesuturile extraglandulare din androgenele adrenaliene se formează cantităţi considerabile de estrogene, dar foarte mici cantirăţi de testosteron, care doar la unii bărbaţi adulţi castraţi pot fi suficienţi pentru a menţine libidoul şi potenţa.

Or steroizii gonadali joacă un important rol în atracţia sexuală la masculii tuturor speciilor şi controlează atracţia sexuală la femele şi posibil la femei.

Identitatea sexuală şi rolul comportamental sexual la om este fundamental diferit la bărbaţi şi femei. Rolul comportamental sexual este influenţat de factorii culturali şi sociali, ceea reiese din diferite activităţi a ambelor sexe în diferite societăţi.

Rolul hormonilor sexuali în erecţia penială. Erecţia penială este răspunsul final la multipli stimuli erogeni pshogeni şi senzoriali din sursele imaginative, vizuale, auditive, olfactive, gustative, tactile şi din sursele reflexogene genitale, care provoacă cascade de fenomene neurologice şi vasculare, care conduc la tumescenţa penilă şi rigiditate suficientă pentru penetraţia vaginală.

Erecţia este asociată cu modificări esenţiale psihologice şi fizice, inclusiv "deşteptarea" sexuală, tumescenţa testiculară, dilatarea bulbului uretral, mărirea glandului şi dimensiunilor circulare ale penisului, hiperemia pielii mai sus de epigastru, piept, fese, erecţia mameloanelor, tahicardie, hipertensiune, hiperventilaţie, miotonie generală. Modificările locale penile sunt consecinţă a vasodilataţiei parasimpatice sub acţiunea inpulsurilor din SNC sau sunt rezultatul acţiunii reflexe ca răspuns la stimulaţia aferentă locală a nucleelor parasimpatice sacrale. Se considera, că androgenele modulează reactivitatea centrilor nervoşi la acţiunea stimulilor erogeni. Datele noi atestă implicarea androgenelor gonadale în modularea erecţiei penile prin intermediul reglării locale a secreţiei de NO (monooxidul de azot este un viguros fsctor relaxant al musculaturii vaselor sanguine, ceea ce produce hiperemie arterială). Experimentele au demonstrat reducerea NO-sintetazei (NOS) în ţesuturile penile la castraţie şi restabilirea rezervelor de NOS la substituirea androgenelor. Aceasta a respins dogma veche despre faptul, că androgenele acţionează doar prin modularea centrală a libidoului.

Datele despre influenţa androgenelor asupra frecvenţei erecţiei reflexe, "non-erotice" de asemenea susţin rolul acţiunii periferice a androgenelor la om. Studiile recente pe şobolani au demonstrat rolul dihidrotestosteronului şi nu a testosteronului în modularea locală a căii NO-cGMP. Faptul, că androgenele amplifică tumescenţa penilă nocturnă (NPT), dar nu şi erecţia ca rspuns la stimulii erotici, sugerează existenţa căilor centrale androgen-sensitive şi androgen-insensitive pentru controlul erecţiei.

Erecţia penială este în relaţie cu scăderea rezistenţei în patul vascular al penisului şi creşterea ulterioară a afluxului arterial, ceea ce conduce la supraumplerea cu sânge a corpilor cavernoşi. Creşterea dramatică a afluxului arterial penil de 25-60 ori conduce la tumescenţă. Astfel, presiunea intracorporală în stare flaccidă a penisului este de 10 - 15 mm Hg, în faza iniţială a ciclului sexual presiunea intrapenilă se modifică modest şi rămâne la acest nivel până la atingerea maximului circumferinţei şi volumului penisului. Cum numai penisul devine erect, presiunea în corpul penisului creşte rapid până la cca 90 mm Hg. Contracţia muşchilor perineali rezultă creşterea ulterioară a presiunii intrapenile mai sus de 120 mm Hg (presiune suprasistolică), care rezultă rigiditate completă şi elevaţia penisului mai mult de 90 grade referitor la membrele inferioare. După ejaculare şi orgasm presiunea în corpul penil declină rapid, iar volumul revine la starea flaccidă.

Androgenele serice pot juca rol şi în reglarea tumescenţei penile nocturne (*nocturnal penile tumescence*, NPT), care reprezintă erecţia spontană (cca 70% din rigiditatea totală) ce apare în faza paradoxală a somnului (REM). Fenomenul apare în 4-5 reprize pe noapte cu interval de cca 90 min, iar fiecare episod durează cca 30-45 min; durata totală este de 90-180 min pe noapte (20-25% din durata totală a somnului. Numărul şi durata episoadelor scade cu vârsta – de la 6,8 - 4 la 13 ani până la 3,5-1,7 episoade la 70 ani, iar timpul total de tumescenţă scade până la 25% de cel de la 13 ani. Majoritatea viselor asociate la episoadele de tumescenţă penilă au coloratură erotică. Erecţia la deşteptare este tumescenţa asociată la ultimul episod de tumescenţă dar nu este în relaţie cu umplerea vezicei urinare.

Administrarea substituitivă a androgenelor restabileşte TPN la bărbaţii hipogonadali şi la bătrâni. Antidepresantele şi antihipertensivele influenţează TPN. Trazodonul, antidepresantul cu acţiune complexă, inclusiv şi cu inhibiţia recaptării serotoninei, prelungeşte durata TPN, iar amitriptilina (antidepresant triciclic) şi mianserina scade amlitudinea şi durata TPN.

Promoţia copulaţiei prin testosteron pare a fi mediată de creşterea eliberării dopaminei în area medială preoptică, posibil prin sinteza de NO. Rolul activării dopaminergice în stimularea comportamentului sexual la om este susţinută de următorul fapt: administrarea apomorfinei, bromocriptinei (agonişti ai dopaminei), provoacă erecţie penilă spontană; utilizarea precursorului dopaminei levodopa se asociază cu creşterea libidoului, revenirea erecţiei spontane sau a emisiilor nocturne la 20–30% de pacienţi cu boala Parkinson trataţi cu acest agent; utilizaarea agenţilor antidopaminergici provoacă scăderea libidoului şi disfuncţii erectile în 50% de cazuri.

Ejacularea este controlată de inervaţia simpatică a organelor genitale şi apare ca resultat al activităţii arcului reflex spinal. Ejacularea constă din două procese succesive: emisia şi ejacularea propriu zisă. Emisia constă în depozitarea lichidului seminal în uretra posterioară prin contracţiile simultane ale ampulei *vas deferens*, a veziculelor seminale şi musculaturei netede a prostatei. Ejacularea adevărată este expulsia lichidului seminal fluid din uretra posterioară prin meatus.

Influenţa androgenelor asupra actului de ejaculare constă în amplificarea spematogenezei, secreţiei seminale şi prostatice, modificând astfel volumul şi compoziţia ejaculatului.

Orgasmul. La geneza orgasmului contribuie elementele fiziologice şi psihogene. Stimulii afferenţi generaţi de actul sexual şi transmişi de la organele genitale prin nervul pudendal induc elementele fiziologice: contracţia muşchilor netezi a accesoriilor organelor sexuale; senzaţia inevitabilităţii ejaculării, eliberarea presiunii în uretra posterioară, contracţia bulbului uretrei şi perineului, contracţii ritmice ale planşeului pelvic, emisia spermei şi ejacularea, reversia tensiunii sexuale şi modificărilor fiziologice generalizate. Neuronii senzoriali corticali percep aceste evenimente ca plăcere. Factorii ce influenţează subiectiv senzaţia de plăcere orgastică includ gradul excitaţiei sexuale, noutatea activităţii sexuale, imaginea psihosexuală a individului.

Detumescenţa. În această fază penisul revine la starea flaccidă. Vasoconstricţia arteriolelor şi reversia evenimentelor în elementele contractile îndepărtează sângele de la corpii cavernoşi şi permit creşterea drenajului venos. Iniţial viteza refluxului venos se măreşte de cca 10 ori, ulterior atinge nivelul pretumescent. Activaţia receptorilor adrenergici penili locali este cel mai important neuromecanism al detumescenţei. Interferenţa cu această funcţie prin blocada alfa-1 receptorilor poate conduce la priapism – erecţie îndelungată persisitentă timp de 12 – 24 şi mai multe ore.

Perioada refractară este perioada de timp, în care stimulii erogeni nu pot provoca excitaţie sexuală şi erecţie penilă. Durata fazei refractare depinde de vârstă, starea fizică a individului, anturajul psihologic. De menţionat, că viziunea tradiţională despre aceea că orgasmul la bărbaţi este urmat de detumescenţă şi refracteritate a fost clătinat, cel puţin parţial, de observaţiile, că unii bărbaţi sunt multiorgastici - orgasme repetate fără detumescenţă şi refractaritate.

Secreţia androgenă, funcţia sexuală şi vârsta la bărbaţi.

Cu vârsta reactivitatea sexuală la bărbaţi scade, ceea ce se manifestă prin prelungirea timpului necesar pentru atingerea erecţiei totale la stimuli erogeni psihici şi tactili. Faza platoului (excitarea sexuală persistentă) este de asemenea prelungită, iar menţinerea erecţiei necesită stimularea genitală continuă. Orgasmul şi senzaţia inevitabilităţii ejaculării devine mai puţin intensă. Detumescenţa survine mai rapid, iar perioada refractară devine mai lungă. Volumul ejaculatului scade. Cu vârsta în vasele peniene scade numărul de fibre nervoase ce conţin NOS (NO-sintaza), scade răspunsul erectil la srtimularea cu apomorfină, lafel scade şi presiunea maximală intracavernoasă.

Cu vârsta scade şi concentraţia în ser a testosteronului biodisponibil, scade raportul dintre testosdteron şi estradiol (pe ciontul scăderii androgenelor şi creşterii estrogenelor), creşte concentraţia globulinelor ce leagă hormonii sexuaţi, ceea ce conduce la creşterea fixării testosteronului circulant, scade *clearance*-ul şi reduce acumularea în ţesuturile reproductive a steroizilor activi 5-reduşi. De la vârsta de 40 şi până la 70 ani concentraţia testosteronului seric scade anual cu 1%. La persoanele hipogonadale are loc pierderea interesului sexual şi activităţii sexuale, scăderea volumului emisiei seminale, diminuarea erecţiei nocturne şi matinale, scăderea energiei şi senzaţiei de bunăstare, iar administrarea substituitivă a testosteronului conduce la amplificarea libidoului, a potenţei sexuale, mărirea erecţiilor nocturne, ceea ce mărturiseşte faptul, că deficienţa severă de testosteron este cauza primară a difuncţiilor sexuale în cazurile de hipogonadism şi disfuncţii erectile.

Hipogonadismul reprezintă diminuarea funcţiilor asociate de gonade şi poartă caracter specific în funcţie de sex. Cauzele generale ale hipogonadismului (masculin şi femenin) sunt de ordin congenital (anomalii cromozomiale, agenezia, disgenezia testiculelor) şi de ordin dobândit (procese patologice în hipotalamus, hipofiză, testicule).

Hipogonadismul masculin include hipofuncţia epiteliului germinativ, ceea ce conduce la sterilitate masculină sau hiposecreţia celulelor Lezdig, ceea ce conduce la hipoandrogenie.

Hipogonadismul prepubertal se manifestă prin reţinerea dezvoltării sexuale somatice (subdezvoltarea organelor sexuale şi organelor-anexe, lipsa caracterelor sexuale secundare) şi lipsa manifestărilor comportamentului sexual masculin (diminuarea sau lipsa libidoului, erecţiilor). Ansamblul de semne întruneşte sindromul de eunocoidism, caracterizat prin creşterea excesivă în lungime a oaselor membrelor, retardarea osificării a cartilajelor, microgenitalism, pilozitate scundă în zonele specific masculine, subdezvoltarea musculară, adipozitate subcutană cu arhitectură femenină.

Hipogonadismul postpubertal conduce la involuţia caracterelor sexuale primare şi secundare cu declinul progresiv al comportamentului sexual masculin.

Hipogonadismul femenin (starea hipoovariană) se caracterizează prin dereglarea maturizării foliculelor ovariene şi(sau) a ovulaţiei şi dereglări ale secreţiei estrogenelor şi progestinelor.

Hipoestrogenia se caracterizează prin reţinerea pubertaţiei, subdezvoltarea (sau involuţia) organelor sexuale externe şi a anexelor, atrofia endometriului, a epiteliului vaginal, hiposecreţia glandelor vaginale, lipsa proceselor ciclice hormonale şi în organele sexuale, sterilitate. Lipsesc de asemenea şi caracterele sexuale secundare – creşterea excesivă a oaselor membrelor şi retardarea osificării cartilajelor, pilozitatea corpului cu patern femenin, subdezvoltarea glandelor mamare.

Hipergonadismul prepubertal se manifestă prin pubertaţie precoce atât la băiţi, cât şi la fetiţe cu toate manifestările specifice.

30.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin secretă doi hormoni în cantităţi apreciabile şi cu activităţi fiziologice distincte - insulina şi glucagonul.

Insulina este sintetizată de celulele beta pancreatice. Expresia genei insulinei în celulele beta pancreatice este reglată de glucoză. Glucoza reglează secreţia insulinei prin intermediul sistemei sensibile la glucoză ale beta-celulelor. Glucoza stimulează transcripţia şi stabilizează mARN al insulinei, provoacă eliberarea acesteia din granulele secretoare ale beta-celulelor. Secreţia insulinei şi C-peptidei este stimulată, în afară de glucoză, şi de aminoacizi (în special de arginină şi lizină), corpi cetonici şi acizi graşi şi se efectuează prin exocitoză.

Perioada de înjumătăţire a insulinei în circulaţie este de cca 30 minute. Ficatul reţine cca 60% de insulină, iar în rinichi se filtrează cca 40% de insulină, care ilterior se reabsoarbe şi este degradată în epiteliocitele canaliculelor proximale.

Insulina participă la reglarea metabolismului glucidelor, lipidelor şi proteinelor, transportul transmembranar al ionilor şi glucozei, replicaţia şi transcripţia nucleară, diferenţierea, proliferarea şi transformarea celulelor.

Insulina şi glucagonul, hormonul principal contrainsular, menţin homeostazia energetică a organismului – echilibrul dintre oferta de energie şi necesităţile reale ale organismului, modulează metabolismul în cele două stări ale organismului – digestie (absorbţia nutrienţilor), care durează 10-15 ore din 24 ore) şi inaniţia (starea postabsobţională), care durează respectiv 9-14 ore. Deoarece organismul consumă energie perpetuu, iar ingerarea este discontinuă, este important de a înmagazina surplusul de energie parvenit în perioada digestiei (în ficat, ţesutul adipos şi muşchi) pentru a o utilizaa ulterior în perioada de inaniţie. Astfel regimul de stocare alternează cu regimul de mobilizare a nutrienţilor.

Consumul celular al glucozei de către celule se efectuează cu concursul canalelor transmembranare hidrofile – proteine transportoare (recetori) ai glucozei prin intermediul a două mecanisme: transportul activ dependent de gradientul ionilor de sodiu şi difuzia facilitată. Respectiv aceste două mecanisme de transport sunt efectuate de două tipuri de receptori pentru glucoză - receptorii dependenţi de ionii de sodiu (rinichi şi intestin) şi receptorii difuziei facilitate (în restul organelor).

Receptorii difuziei facilitate sunt de cinci tipuri, însă doar receptorii din muşchii scheletici, miocard şi adipocite (receptori de tip 4) sunt reglaţi de insulină (aceste ţesuturi se numesc insulindependente), în timp ce celelalte tipuri de receptori nu depind de insulină. (De menţionat, că receptorii pentru glucoză din celulele beta pancreatice, care participă la reglarea secreţiei insulinei, sunt insulinindependente). Receptorii insulinindependenţi sunt localizaţi atât pe membrana citoplasmatică, cât şi citoplasmă. Receptorii insulindependenţi (de tip 4) în lipsa insulinei sunt localizaţi în excluzivitate în citoplasmă în componenţa veziculelor citoplasmatice; stimularea celulelor cu insulină conduce la translocarea veziculelor cu receptori spre membrana citoplasmatică şi incorporarea în membrană, formând canale transmembranare. În rezultat transportul transmembranar al glucozei în adipocite şi miocite creşte de 30-40 ori. La micşorarea concentraţiei insulinei receptorii se desprind de membrana citoplasmatică şi revin în citoplasmă.

Transducţia semnalului insulinic se efectuează prin receptorul membranar, care reprezintă o piruvatkinază, prezente aproape în toate tipăurile de celule, dar în special în hepatocite (cca 250.000 pe o celulă), adipocite (cca 50.000 pe o celulă). Interacţiunea receptorilor cu insulina induce procesele de transcripţie a genelor specifice metabolice.

Principalii generatori de energie sunt glucidele şi lipidele, mai puţin importanţi – proteinele şi aminoacizii.

Metabolismul decurge în funcţie de starea organismului. Astfel, în perioada digestiei predomină procesele anabolice – înmagazinarea glucozei în formă de glicogen (glicogenogeneza), scindarea glucozei până la alfa-glicerofosfat şi acetil CoA, din care ulterior se sintetizează lipidele (lipogeneza). În inaniţie predomină glicogenoliza cu scindarea glucozei în ciclul Krebs până la produsele finale şi generarea de energie, lipoliza cu eliberarea de acizi graşi şi oxidarea completă a acestora, proteoliza cu eliberarea de aminoacizi şi sinteza glucozei (gluconeogeneza) şi utilizarea ulterioară a glucozei neoformate. Alternarea

stărilor de digestie şi inaniţie (cel puţin de două ori în 24 ore) modifică diameral direcţia metabolismului. De menţionat, că enzimele-cheie ale lanţurilor metabolice sunt controlate de insulină, glucagon, adrenalină şi cortizol.

Semnalele primare pentru revesarea proceselor metabolice sunt concentraţia glucozei în sânge şi modificările echidirecţionale ale insulinei şi contradirecţionale ale glucagonului. Efectele acestor hormoni sunt antagoniste: insulina activeaza glicogensintetaza şi inhibă glicogenfosforilaza, în timp ce glucagonul inhibă glicogensintetazaşi activează glicogenfosforilaza. Insulina inhibă neoglucogeneza stimulată de gucagon, însă nu influenţeaza neoglucogeneza bazală. Insulina stimulează sinteza de glucozo-6-fosfat iar glucagonul – defosforilarea glucozo-6-fosfatului; insulina stimulează scindarea glucozei până la piruvat şi ulterior sinteza acizilor graşi din acetil CoA, iar glucagonul inhibă această cale metabolică. La rând cu cele menţionate insulina în mod direct inhibă secreţia glucagonului. Insulina posedă acţiune anticatabolică asupra proteinelor (inhibă gluconeogeneza din proteine şi aminoacizi) şi acţiune directă anabolică – contribuie la transportul transmembranar al aminoacizilor în celulă şi stimulează sinteza de ARN şi proteosintaze.

În hepatocite glucoza pătrunde prin receptorii pentru glucoză tip 2 independenţi de insulină. Procesele metabolice ale glucozei în hepatocite includ formarea de glucozo-6-fosfat prin concursul glucokinazei (hexokinaza IV), care ulterior poate fi supusă la trei procese: sinteza glicogenului, glicoliza sau ciclul pentozofoforic. Acetil CoA format din glucoză este utilizat pentru sinteza acizilor graşi.

Toate etapele metabolismului glucozei în hepatocite sunt reglate de insulină la nivel pretranslaţional (sinteza mARN) sau posttranslaţional (sinteza enzimelor respective). Din genele reglate de insulină fac parte: glucokinaza şi ATP-citratliaza hepatocitelor, gliceroaldehiddehidrogenaza adipocitelor.

Efectele glucagonului asupra acestor procese sunt antagoniste. Efectul metabolic sumar va depinde nu atât de concentraţia absolută a hormonilor, cât de raportul concentraţiilor insulină/gluicagon.

30.*5.1. Insuficienţa insulinică*

Insuficienţa insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabetul tip I.

Diabetul zaharat tip I este în relaţie cu deficienţa de insulină consecutivă reducerii populaţiei de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamaţia cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizare specifică excluzivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producente de glucagon inflamaţia lipseşte.

Deficitul de insulină provoacă multiple dereglări metabolice cu leziuni severe ale structurilor organismului.

Dereglarea sintezei de glicogen şi lipide este manifestarea metabolică primordială şi esenţială a deficienţei de insulină. Acestea sunt în relaţie cu micşorarea indiciului insulină/glucagon. Consecinţa este incapacitatea ficatului şi muşchilor de a sintetiza glicogen şi a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză. În deficienţa de insulină aceste organe chiar şi în perioada digestivă absorbţională funcţionează în regim de inaniţie – cu inhibiţia proceselor anabolice glicogenogenetice şi lipogenetice şi cu predominarea proceselor catabolice glicogenolitice şi lipolitice. Concomitent se intensifică şi proteoliza cu neoglucogeneză.

Toleranţa redusă la glucoză şi hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile şi sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului tip I.

Patogenia hiperglicemiei constă în faptul, că în lipsa insulinei receptorii pentru glucoză insulinodependenţi de tip IV din hepatocite, miocite şi adipocite rezidă în citoplasmă, nu sunt expuşi pe membrana celulară, din care cauză glucoza nu poate fi asmilată de aceste celule pentru sinteza glicogenului şi lipidelor. Toleranţa redusă faţă de glucoză reflectă incapacitatea celulelor de a asimila glucidele. Aceasta se explică prin faptul, că în deficitul de insulină glicogensintetaza ficatului rămâne în stare fosforilată neactivă, iar în plus concentraţia sporită de glucagon stimulează procesele de glicogenoliză. Din cauza stării inactive a enzimelor glicolitice şi a piruvatdehidrogenazei este inhibată transformarea glucozei în acetil CoA şi consecutiv sinteza de acizi graşi (lipogeneza). La concentraţii mici de insulină se activizează şi neoglucogeneza din aminoacizi şi glicerol.

Insulina intensifică procesele de proteoliză, rezultatul fiind hiperaminoacidemia, aminoaciduria, creşterea concentraţiei ureei şi amoniacului în sânge.

Patogenia hiperlipidemiei (predominant pe seama lipoproteinelor cu densitate foarte mică şi a acizilor graşi neesterificaţi) se explică prin faptul, că în lipsa insulinei lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, neactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite, iar acizii graşi nesolicitaţi sunt transformaţi în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică. Creşterea concenraţiei în sânge a acizilor graşi neesterificaţi (hiperlipidemie de transport) este consecinţa mobilizării intense a lipidelor din ţesutul adipos.

Hipercetonemia şi cetonuria se datoreşte concentraţiei înalte de acizi graşi în sânge cu intensificarea beta-oxidării şi producţiei abundente de acetil CoA, care în lipsa insulinei nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpilor cetonici – acetonă, acidul hidroxibutiric şi acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, care se datoreşte hiperglicemiei înalte şi concentraţiei mari de glucoză în filtratul glomerular, care

depăşeşte capacitatea funcţională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria consecutiv polidipsia. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtraţiei glomerulare, ceşterea permeabilităţii filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hipercetonemiei.

Angiopatiile diabetice au în patogenie glicozilarea proteinelor - proces propriu DZID, care constă în asocierea nefermentativă a glucozei la aminogrupele acizilor aminaţi cu formarea în peretele vascular a complecşilor din glucoză şi proteine (cetoaminproteine). Glicozilarea modifică conformaţia moleculei de proteină, sarcina electrică, modifică funcţia proteinelor, blochează centrul activ. Angiopatiile diabetice afectează atât vasele mici, cât şi cele mari.

Patogenia generală a angiopatiilor diabetice constă în glicozilarea proteinelor şi alterarea membranei bazale a vaselor, degradarea componenţilor matricei intercelulare (colagen, fibronectine, proteoglicane, integrine). În sumă rezultă remodelarea cu îngroşarea membranei bazale.

Macroangiopatia în formă de ateroscleroză cu afectarea predominantă a intimei vasculare se observă în cord, creier, picioare. Succesiunea de procese include glicozilarea proteinelor, alterarea membranei bazale, eliberarea citokinelor, activarea endoteliocitelor, miocitelor vasculare, fibroblaştilor, macrofagelor, infiltraţia acestora cu lipoproteine, formarea plăcilor ateromatoase. Acest proces este favorizat de concentraţia înaltă în sânge a lipoproteinelor aterogene de densitate foarte mică, caracteristică pentru diabet. Alt mecanism patogenetic al macroangipatiilor diabetice constă în glicozilarea şi alterarea colagenului şi elastinei din componenţa peretelui vascular, ceea ce modifică proprietăţile mecanice ale vaselor.

Microangiopatiile se întâlnesc la cca 1/3 din pacienţii cu diabet zaharat, atacă predominant capilarele glomerulare cu rezoluţia în glomerulosclerază. Componentul de bază a peretelui capilar în glomerulii renali o constituie membrana bazală, pe de o parte a căreia sunt aranjate endoteliocitele, iar pe cea de a doua – podocitele. Capilarele glomerulului sunt susţinute de mezangiul arboriform constituit din celule mezangiale şi matrice. În diabet are loc glicozilarea proteinelor, care îngroaşâ membrana bazală şi în întregime peretele vascular cu reducerea perfuziei glomerulului şi vitezei de filtrare, cresc permeabilitate capilarelor glomerulare cu albuminurie, hipertrofia matricei mezangiale, ceea ce în sumă conduce la obturarea completă a vaselor, sclerozarea acestora – glomeruloscleroza. În regiunea tubilor renali are loc fibroza tubulo-interstiţială. De menţionat, că angiopatiile diabetice sunt privite ca o dereglare a proceselor reparative, îndreptate spre reparaţia leziunilor membranei bazale şi mezangiului provocate de factorii patogeni ai diabetului zaharat.

Din alte forme de microangiopatii fac parte şi retinopatiile.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotice în insuficienţa absolută a insulinei, hiperosmolară în deficienţa insulinică moderată şi lactoacidotică cu hipoxie, septicemie, şoc cardiogen. (Supradozarea insulinei poate conduce la coma hipoglicemică). Acidoza este şi consecinţă a hiperlactacidemiei în rezultatul incapacităţii ficatului de a resintetiza glicogenul din acidul lactic format în diferite organe.

Cauza primară a comei cetoacidotice este insuficienţa absolută a insulinei (în sânge nu se depistează nici insulina, nici C-peptida). Se manifestă prin hiperglicemie (20-30 mMol/L), glucozurie, acidoză metabolică decompensată prin acumularea în sânge a corpilor cetonici (concentraţia poate să crească de 200 ori până la 2 mMol/DL), lactatului, piruvatului; pH este mai jos de 7,0, survine deshidratarea cu deficitul total de apă până la 10% şi micşorarea lichidului intravascular cu 25-30%, hipovolemie policitemică, hemoconcentraţie, hipotensiune arterială, insuficienţă circulatorie. Dereglările perfuziei conduc la hiponutriţia şi hipoxia miocardului cu insuficienţă cardiacă. Dereglările reologice ale sângelui pot conduce la hipercoagulare.

Corecţia patogenetică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmăreşte lichidarea deficienţei de insulină, rehidratarea şi resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic, restabilirea rezervelor de glicogen.

30.5.2. Insulinorezistenţa

Diabetul zaharat tip II se caracterizează prin disfuncţia beta-celulelor pancreatice şi rezistenţa la insulină a majorităţii ţesuturilor– ţintă perifeice: muşchi scheletici, ficat, rinichi, ţesutul adipos. Cercetările genetice au determinat, că la progenitura de la părinţii cu diabet II se întâlneşte primar atâi rezistenţa la insulină, cât şi disfuncţia beta-celuleor.

Deseori rezistenţa insulinică este sinonimizată cu incapacitatea depozitării glucozei la stimularea cu insulină măsurată prin intermediul testului "hiperinsulinemie-euglicemie". (Creşte toleranţa la insulin, din care cauză este mrit şi doza insulinei neesare pentru menţinerea euglicemiei). Ulterior atenţia investigatorilor a fost concentrată asupra insulinorezistenţei organelor responsabile de captarea glucozei (muşchi, ţesutul adipos). În afară de aceasta se studiază de asemena şi lipoliza şi producţia de glucoză – procese care sunt inhibate de insulină. Or în insulinorezistenţă captarea glucozei este inhibată, iar lipoliza şi producţia endogenă de glucoză scapă de sub controlul inslinei.

Pe lângă muşchi şi ficat, ţesutul adipos este a treia arie metabolică de acţiune a insulinei. O implicaţie majoră în metabolismul glucidic constituie reglarea de către insulină a lipolizei şi delivrării în circulaţie a glicerolului şi acizilor graşi liberi (AGL). Glicerolul reprezintă o sursă pentru sinteza endogenă de glucoză, iar concentraţia sporită de AGL contribuie la dezvoltarea insulinoerezistenţei muşchilor. Or din rezistenţa ţesutului adipos la acţiunea antilipolitică a insulinei rezultă eliberarea în exces a AGL şi glicerolului, ceea ce influenţează nefavorabil homeostazia glucozei.

În insulinorezistenţă (la persoanele cu diabet II) creşte considerabil doza de insulină exogenă, care stimulează captarea glucozei de către ţesuturi şi inhibă producţia de glucoză endogenă.

Lipoliza este cel mai sensibil proces la insulină. La persoanele cu diabet II doza de insulină, care inhibă lipoliza este de 2-3 ori mai mare decât la persoanele sănătoase. Aceasta indică, că ţesutul adipos este la fel de sensibil faţă de insulină ca şi muşchii sau ficatul.

Or şirul de procese aranjate în ordine descrescândă a sensibilitţii lor faţă de innsulină este următorul: lipoliza – producţia endogenă de glucoză – captarea glucozei.

Patogenia insulinorezistenţei.

Insulinorezistenţa reflectă defectul acţiunii insulinei predominant în muşcii scheletici şi ficat.

Cauzele majore ale insulinorezistenţei muşchilor în stadiul prediabetic sunt: predispoziţia genetică, obezitatea şi hipoactivitatea fizică.

În insulinorezistenţă şi diabet II au fost relevate defecte în lanţul semnalizării insulinice. La nivel celular semnalizarea insulinică începe cu fixarea insulinei pe receptorii celulari specifici, ceea ce stimulează autofosforilarea subunităţii intracelulare a receptorului. Reducerea autoactivării receptorilor insulinici de pe miocite şi adipocite a fost depistată la paciienţii cu diabet II. A fost demonstrat, că obezitatea este factorul major ce contribuie la instalarea activităţii reduse a receptorilor insulinici, ceea ce sugerează concluzia, că reducerea activităţii kinazice a receptorilor este secundară şi consecutivă obezităţii, hiperinsulinemiei şi hiperglicemiei.

Există date convingătoare despre caracterul ereditar al diabetului II. Genele – candidaţi sunt: gena ce clonează recptorii insulinici, subunitatea intracelulară, proteinkinazele, glucokinaza hepatică, glicogensintaza, proteinfosfataza.

Obezitatea şi lipsa exerciţiilor fizice sunt factorii majori ce contribuie la dezvoltarea insulinorezistenţei. S-a stabilit, că exerciţiile fizice cresc sensibilitatea la insulină independent de reducerea masei corporale şi modificările în compoziţia corpului. Astfel, la copiii de la părinţi cu diabet II antrenamentul fizic timp de 6 săptămâni măresc captarea glucozei şi sinteza glicogenului ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină.

AGL derivaţi din adipocite sunt implicaţi în patogenia insulinorezistenţei. În insulinorezistenţă scade efectul antilipolitic al insulinei, care la rând cu activarea sistemului simpatic provoacă eliberarea AGL în sânge. AGL contracarează efectele insulinei prin inhibiţia captării şi oxidării glucozei în muşchii scheletici şi a creşterii producţiei de acetil-CoA.

În patogenia insulinorezistenţei are importanţă şi leptina – hormon derivat din adipocite. Leptina reduce masa corporală prin receptorii specifici hipotalamici ce reglează cheltuielile energetice ale organismului şi senzaţia de saţietate. Secreţia leptinei este în relaţie cu masa adipozităţilor. Deficienţa leptinei sau defectul receptorilor provoacă la rozătoare obezitate, hiperinsulinemie şi hiperglicemie. La om mutaţiile în sistemul leptină-receptori sunt extrem de rare.

Rolul TNF-alfa în insulinorezistenţa dependentă de obezitate. S-a constatat, că TNF este apt de a deregla lanţul de semnalare insulinic.

31. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN

31.1. Modificările volumului total al sângelui
31.2. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul eritrocitar
31.3. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul leucocitar
31.4. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul trombocitar

Sângele ca un component structural al organismului reprezintă un sistem integral complicat, rezultatul final al funcţionării căruia e realzarea principalelor procese fiziologice – *nutriţia, respiraţia, secreţia şi excreţia.* Sângele reprezintă un ţesut lichid circulant constituit din compartimentul solid (elementele figurate ale sângelui - eritrocitele, leucocitele, trombocitele) şi cel lichid (plasmă), substanţe organice şi anorganice.

Datorit faptului că în sângele periferic sunt prezenţi anticorpi, antitoxine, material plastic şi energetic, hormoni şi substanţe biologice active, precum şi dătorită proprietăţii fagocitare a leucocitelor sângele realizează de asemenea şi funcţia de protecţie şi de integrare a oganismului pe calea umorală. Sângele, realizând multitudinea de fincţii, reprezintă unul din cele mai importante ţesuturi ce asigură menţinerea homeostaziei organismului.

Prin urmare, cunoaşterea proceselor patologice tipice şi schimbărilor reactive (calitative şi cantitative), apărute în organele hematopoietice şi în sângele periferic, precum şi studierea patogeniei acestor procese şi modificări, în mare măsură, vor contribuii la stabilirea diagnosticului corect şi efectuarea tratamentului raţional nu numai al bolilor sistemului sanguin dar şi al altelor maladii.

31.1. Modificările volumului sângelui circulant

31.1.1. Normovolemiile
31.1.2. Hipervolemiile
31.1.3. Hipovolemiile

Volumul total de sânge la omul sănătos constituie la bărbaţi aproximativ 5 – 5,5 litri, la femei – 4 litri (7 - 8% din masa corporală). În circulaţie se află aproximativ 3,5 – 4 litri (*sânge circulant*) şi circa 1,5 litri este depozitat în ficat, plămâni, vasele organelor cavităţii peritoniale (*sânge depozitat*). În diverse stări patologice volumul sângelui circulant poate fi normal, mărit sau micşorat.

Raportu dintre volumul elementelor figurate ale sângelui şi volumul plasmei este denumit *hematocrit*, care la bărbaţi este egal aproximativ cu 48%, iar la femei – 42%. În funcţie de corelaţia dintre volumul elementelor figurate ale sângelui şi cel al plasmei se disting diverse forme patologice tipice ale volumului total al sângelui.

Creşterea sau scăderea volumului total al sângelui circlant sunt respectiv desemnate ca *hipervolemii* şi *hipovolemii.*

Creşterea sau micşorarea volumul sângelui circulant se poate produce:

a) concomitent pe seama numărului de elemente figurate şi volumului plasmei. În asemenea circumstanţe e vorba de *heper- sau hipovolemie simplă;*

b) numai pe seama elementelor figurate (*hepervolemie policitemică, sau hipovolemie oligocitemică*);

c) numai pe seama plasmei (*hepevolemie oligocitemică sau hipovolemie policitemică*).

Stările în care nu se constată modificarea volumului sângelui circulant, dar se micşorează sau se măreşte numărul de elemente figurate sunt denumite respectiv *"normovolemie oligocitemică"şi "normovolemie policitemică".*

31.1.1. Normovolemiile

Normovolemia oligocitemică **-** stare caracterizată prin prin valori normale ale volumului sângelui circulant concomitent cu hematocritul scăzut mai jos de 36% şi cu micşorarea numărului de elemente figurate (în cpecial al eritrocitelor).

Cauzele normovolemiei oligocitemice sunt: deprimarea eritrocitopoiezei, liza exagerată a hematiilor sau pierderea acestora apărută ca rezultat al sângerărilor.

Manifestările normovolemiei oligocitemice sunt determinate de acţiunea factorului nociv care a provocat micşorarea numărului de hematii. De exemplu, normovolemia oligocitemică se instalează în faza de compensare hidrică a hemoragiei, volumul sângelui circulant fiind conpensat pe seama deplasării lichidului interstiţial în copartimentul plasmatic, ceea la rândul ei condiţionează micşorarea vâscozităţii sângelui. Uneori concomitent se poate constata şi micşorarea numărului de leucocite ce conduce la diminuarea rezistenţei organismului sau de trombocite cu soldarea hipocoagulabilităţii şi cu apariţia sindromului hemoragic.

Normovolemia policitemică **-** stare caracterizată prin valoarea normală a volumului sângelui circulant concomitent cu creşterea numărului de elemente figurate, ceea ce duce la mărirea hematocritului mai mult de 48%.

Cauzele. De regulă, normovolemia policitemică poate să apară în urma transfuziei masei eritrocitare, leucocitare sau trombocitare.

Manifestările. Se caracterizează prin creşterea vâscozităţii sângelui, ceea ce la rândul ei conduce la micşorarea vitezei torentului sanguin, mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu diminuarea intensităţii schimbului transcapilar al substanţelor nutritive.

31.1.2. Hipervolemiile

Hipervolemia normocitemică (pletora simplă) – stare caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant asociată cu valori normale ale hematocritului.

Cauzele. De regulă, poate să apară pe o perioadă de timp foarte scurtă în cazul în care se transfuzează neargumentat un volum mare de sânge sau apare ca o reacţie de compensare, de exemplu, la efectuarea unui efort fizic intens şi îndelungat.

Manifestările. Se caracterizează printr-o intensă ieşire în patul vascular a sângelui depozitat. În experiment a fost demonstrat faptul că mărirea volumului total de sânge cu 50 – 70% este uşor suportată de animale, iar în cazul în care această hipervolemie depăşeşte 150 - 200%, ea poate conduce la apariţia diverselor complicaţii ca: decompensarea circulaţiei sistemice, modificări reologice ale sângelui mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu asocierea hipercuagulabilităţii, iar în unele circumstanţe se poate solda şi cu urmări mai severe - extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, perecardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) **-** stare caracterizată prin creşterea volumului sângelui circulant pe seama volumului plasmei, hematocrutul fiind scăzut.

Cauzele. Hipervolemia oligocitemică apare în urma reţinerii apei în patul vasular fie ca rezultat al măririi concentaţiei adiuretinei, sau cauzată de perturbări ale fincţiei rinichilor însoţite de reţinerea apei în organism. În unele cazuri poate să apară ca rezultat al aportului mărit de lichide în organism (administrarea neargumentată, în cantităţi excesive a plasmei, constituienţilor plasmei etc.), sau în urma tulburării metabolismului hidric însoţit de hidremie.

Manifestările. În experiment reproducerea pletorei hidremice artificiale a demonstrat că administrarea intravenoasă rapidă a soluţiei izotonice de NaCl se poate solda cu fenomene de tulburări generale ale circulaţiei sanguine, cu stază în mica circulaţie, hemoragii în diferite organe etc. Hipervolemia oligocitemică trebuie să fie deosebită de diversele forme de hidremii a căror particularitate constă doar numai în diminuarea riziduului mineral, fără o creştere a volumului tolal al sângelui.

Hipervolemia policitemică **-** stare caracterizată prin prin creşterea volumului sângelui circulant în special pe seama măririi numărului de elemente figurate ale sângelui ceea ce duce la mărirea hematocritului mai mult de 48%.

Cauzele. Hipervolemia policitemică poate să apară ca o reacţie de compensare apărută în urma hipoxiei cronice şi caracterizată printr-o intensificare reactivă a hematopoiezei cu o diabază pronunţată a hematiilor în sângele periferic. O atare hipervolemie se constată în toate maladiile la baza cărora stă insuficienţa de oxigen, de exemplu în bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficienţa cardiacă, insuficienţa circulatorie cronică, vicii cardiace etc.

Hipervolemia policitemică primară, de exemplu în boala Waquez-Osler este determinată de hiperplazia predominantă a seriei eritrocitare cu o proliferare pronunţată a tuturor elementelor figurate ale sângelui, formate şi maturizate în măduva roşie a oaselor. În sângele periferic concomitent se constată mărirea cantităţii de hemoglobină, creşterea numărului de eritrocite, leucocite granulate şi trombocite.

Manifestările. Hipervolemia policitemică se caracterizează prin hiperfuncţia cordului cu creşterea debitului cardiac şi a presiunii arteriale, prin creşterea vâscozităţii sângelui şi micşorarea vitezei torentului sanguin. Uneori se poate constata şi o intensă adeziune şi agregare plachetară cu formarea de microtrombi mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu declanşarea coagulării intravasculare diseminate. *Vezi şi Eritremia.*

31.1.3. Hipovolemiile

Hipovolemia normocitemică (simplă) - stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant, raportul dintre eritrocite şi plasmă fiind normal.

Cauzele. Hipovolemia normocitemică apare în primele ore după o hemoragie acută cauzată de lezarea vaselor, de exemplu în ulcerul gastric, în tuberculoza pulmonară activă, sau poate să apară în urma traumelor mecanice asociate cu lezări de vase mari sanguine. Hipovolemia normocitemică poate să apară şi ca rezultat al depozitării unei cantităţi mari de sânge în ficat, splină, plexul subpapilar, ceea ce conduce la micşorarea volumului sângelui circulant fără schimbarea volorii hematocritului (de exemplu, în şocul traumatic, colaps etc.). Manifestările vor depinde de caracterul cauzei care a provocat hemoragia.

Hipovolemia oligocitemică **-** stare caracterizată prin prin scăderea volumului sângelui circulant în special pe seama micşorării numărului de eritrocite. Hematocritul este scăzut mai jos de 36%.

Cauzele. Hipovolemia oligocitemică poate să apară în urma hemoragiei acute, mai cu seamă în fazele în care mecanismele de compensare sunt încă insuficiente. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiţii volumul sângelui pierdut nu poate fi substituit fie pe seama afluxului de sânge din depozitele sanguine, fie pe seama deplăsării lichidului tisular în vase. Poate să apară şi ca rezultat al reprimării eritrocitopoiezei (de exemplu, în anemiile hipo- şi aregeneratoare), sau în urma hemolizei patologice.

Hipovolemia policitemică (anhidremie) **-** stare caracterizată prin micşorarea volumului sângelui circulant în special pe seama volumului de plasmă, cu hematocritul mărit şi cu o creşterea pronunţată a vâscozităţii sângelui.

Cauzele. De regulă, hipovolemia policitemică se constată în maladiile la baza cărora stă deshidratarea organismului (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

31.2. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul eritrocitar

31.2.1. Dereglările proceselor de diferenţiere şi proliferare a seriei eritroblastice

Echilibrul eritrocitar nemodificat este menţinut de două procese antagoniste *eritrocitopoieza* si *eritrodiereza* - procese reglate în mod normal printr-un mecanism reglator în care eritropoietinei îi revine rolul primordial.

Hematopoieza - proces de formare şi maturizare a elementelor figurate ale sângelui. Hematopoieza are loc în organele hematopoietice: măduva roşie a oaselor, splină, timus şi nodulii

limfatici. În măduva osoasă, celula stem pluripotentă (CSP) se diferenţiează în două ditrecţii: celule formătoare de colonii ale mielopoiezei (CFC-GEMM) şi celulele formătoare de colonii ale limfopoiezei (CFC-Li B şi T).

Celulele pluripotente ale mielopoiezei (CFC-GEMM) în rezultatul diviziunii celulare, formează colonii de celule predecesoare ale granulocitelor şi monocitelor (CFC-GM), colonii granulocitare (CFC-G), monocitare (CFC-M), megacariocitare (CFC-Meg), precum şi celule hematopoietice orientate în direcţia formării de colonii a eretrocitelor „burst" (CFC-EB„burst"), din care rezultă coloniile de eritrocite eritropoietin-sensibile (CFC-Epo).

Eritrocitopoieza - proces de formare şi maturizare a eritrocitelor (*hematiilor*).

Se deosebesc următoarele procese şi etape succesive ale eritrocitopoiezei.

Diferenţierea - proces hematopoietic, caracterizat prin etape morfofunctionale care realizează transformarea celulei medulare nediferenţiate în element eritropoietic.

Etapele de diferenţiere a eritrocitelor sunt următoarele: Celula stem pluripotentă (CSP) ------> celula pluripotentă a mielopoiezei ((CFC-GEMM) ------>-celula formătoare de colonii eritrocitare „burst" (CFC-EB„burst") -----> celula medulară unipotentă eritropoietin-sensibilă (CFC-Epo) ---------> proeritroblastul.

Multiplicarea (proliferarea) - proces hematopoietic efectuat prin mitoză şi prin intermediul căruia se realizează sporirea numarului de elemente hematopoietice.

Etapele proliferării: proeritroblast (I ciclu mitotic)----------> eritroblast bazofil (2 cicluri mitotice)---------> eritroblast policromatofil (1 ciclu mitotic).

Maturizarea (maturaţia) - totalitatea de prosece morfologice, funcţionale şi biochimice pe care le suferă eritroblastul pentru a se transforma în eritrocit matur.

Etapele de maturaţie: eritroblast bazofil--->eritroblast policromatofil--> eritroblast oxifil-----> reticulocit medular---->reticulocit sanguin----> eritrocit.

Eliberarea (diabaza) **-** proces fiziologic hematopoietic caracterizat prin eliberarea reticulocitelor din organul medular în circulaţia sanguină.

Importanţa acestor 4 procese ale eritrocitopoiezei nu este egală pe întregul ei parcurs. În etapele iniţiale predomină procesele de diferenţiere. Proliferarea se opreşte în etapa denumită convenţional eritroblast policromatofil. Maturaţia începe în proeritroblast, dar continua în reticulocit încă - 2 zile dupa diabază.

Reglarea eritrocitopoiezei. Eritrocitopoieza este reglată printr-un dublu mecanism de conexiune inversă (feedback), precum şi prin diverse mecanisme, actualmente, puţin studiate.

Este dovedit faptul că eritrocitopoieza poate fi stimulată sau inhibată in dependenţă de necesităţile de oxigen ale ţesuturilor. Această reglare se realizează pe de o parte prin acţiunea eritropoietinei, iar pe de alta parte, printr-un ansamblu de factori stimulatori sau inhibitori şi de o mare diversitate de receptori specifici lor ataşaţi pe membrana celulelor ţintă respective ale eritrocitopoiezei. De exemplu: factorii reglatori sunt citochinele care acţionează prin structura lor specifică, iar uneori prin cooperarea cu alţi factori. Factorii reglatori acţionează prin legarea de receptori specifici, printr-o mulţime de reacţuii biochimice care, în sfârţit, se termină cu activarea reglatorului intracelular - protein-kinaza C. Aceasta activează genele care produc un ARN şi proteinele necesare iniţierii fazei S a ciclului celular, a diferenţierei celulare sau orice alt proces comandat de factorul reglator. Numărul acestor factori reglatori este mare şi în continuă creştere. Către aceşti factori se atârnă: eritropoietina, factorul stimulator al celulei stem, factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare, factorul stimulator al coloniilor granulocitare şi al coloniilor monocitare etc.

Producerea eritropoietinei este declanşată de hipoxia celulară a aparatului juxtaglomerular, de hipoxia ficatului şi splinei. Unii autori au părerea că hipoxia ar activa o enzimă proteolitică tisulară care, la rândul său, ar reacţiona asupra eritropoietinogenului plasmatic, determinînd formarea eritropoietinei active. O altă ipoteză, presupune că hipoxia ar împiedica formarea unui factor eritropoietininhibitor, în absenţa căruiaa eritropoietina rămâne activă.

Secreţia eritropoietinei depinde atât de presiunea parţială a oxigenului în ţesuturi, cât şi de corelaţia dintre aport şi consum al oxigenului la acest nivel. Aportul este determinat de masa eritrocitară activa, iar ea, la rîndul ei, determină echilibrul dintre procesul de producere (*eritrocitopoiezǎ*) şi cel de distrugere a eritrocitelor (*eritrodiereză*).

Eritrocitopoieza în măduva roşie a oaselor include 4 procese morfofiziologice succesive în timp. Acestea sunt *diferenţierea, multiplicarea (proliferarea), maturizarea (maturaţia) si eliberarea (diabaza)* hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Aceste procese sunt delimitate numai din punct de vedere didactic, în realitate, ele se desfăşoară concomitent şi se completează reciproc.

Este foarte dificil de a determina daca acţiunea unui agent patogen se exercită asupra procesului de diferenţiere sau asupra multiplicării elementelor seriei roşii. În ambele cazuri rezultatul este acelaşi: apare *hiperplazia* sau *hipoplazia* acestei serii celulare din mâduva osoasă.

A. HIPERPLAZIA **REPREZINTĂ INTENSIFICAREA DIVIZIUNII CELULARE CU MĂRIREA NUMĂRULUI DE CELULE ÎN ŢESUTUL RESPECTIV. HIPERPLAZIA ÎN MĂDUVA OSOASĂ SE MANIFESTĂ PRIN PROCESE HIPERPROLIFERATIVE PRIMARE ŞI PROCESE HIPERPROLIFERATIVE SECUNDARE.**

I. Procesele hiperproliferative primare sunt determinate de leziuni primare la nivelul celulei medulare a mielopoiezei caracterizate prin intensificarea diviziunii celulare cu mărirea numărului de celule nediferenţiate ale seriei eritroblastice sau celei mieloblastice. De regulă procesele hiperproliferative primare apărute la nivelul seriei eritroblastice constituie veriga patogenetică principală a policitemiei adevărate.

2. Procesele hiperproliferative secundare mai frecvent apar ca rezultat al hipersecreţiei de eritropoietină, deşi pot fi şi de origine neurogenă şi endocrină.

Hipersecreţia eritropoietinei cu intensificarea eritrocitopoiezei şi instalarea eritrocitozei secundare absolute are la baza sa următoarele mecanisme:

a) aportul scăzut de oxigen (de ex., în insuficienţa cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală etc., ceea ce determină intensificarea eritrocitopoiezei cu instalarea eritrocitozei secundare absolute .

b) insuficienţa de transport al oxigenului de la plămâni la ţesuturi (de ex., în stenoza arterei pulmonare, insuficienţa cardiacă, în special a ventriculului drept, în afecţiuni însoţite de scăderea cantităţii de hemoglobină circulantă etc.),

c) dereglarea utilizării oxigenului la nivelul ţesuturilor (de ex., în intoxicaţia cronică cu oxid de carbon, cu săruri de cobalt etc.).

Din cele relatate rezultă că procesul hiperproliferativ poate fi atestat ca proces primar (de ex., în eritromieloze, eritremii), pecum şi ca proces hiperproliferativ secundar (de ex.,în sindroamele determinate de o hipersecreţie a eritropoietinei.

B. Hipoplazia în măduva osoasă reprezintă diminuarea capacităţii de diferenţiere a ţesutului medular cu reducerea populaţiei celulare şi funcţiei proliferative. Hipoplazia poate apărea în cadrul unor afecţiuni ale măduvei osoase prin mai multe mecanisme:

1. Prin înlocuirea ţesutului medular normal:

a) cu ţesut tumoral, de ex., metastazele tumorale generalizate în leucemia acută, în limfoamele maligne avansate, metastazele sistemului osos, etc.;

b) cu ţesut adipos (de ex., în panmielopatia senilă);

c)cu ţesut conjunctiv fibros (de exemplu, în mieloscleroza limfoidă, metaplazia mieloidă cu mielosclerozăetc.

2. Prin necroza medulară - distrugerea ţesutului medular normal care poate fi determinată :

a) de mecanismul toxic direct, de ex., acţiunea toxică a hidrocarburilor aromatice – benzenului, toluenului, xilenului, a sărurilor de aur etc.;

b) mecanismul alergic (de exemplu, formarea de anticorpi anticelule stem sau antifactori reglatori ai hematopoiezei, formarea de anticorpi antieritrocitari şi antileucocitari etc.).

3. Prin afectarea selectivă a seriei eritroidei (de exemplu, în anemia aplastică pură, nefrectomia bilaterală, nefropatile cronice, etc).

De menţionat că atât procesele hiperproliferative cât şi cele hipoproliferative ale seriei erotroblastice sunt caracterizate prin modificări calitative şi cantitative ale hematiilor.

31.2.2. Modificările calitative în sistemul eritrocitar

Modificările calitative ale hematiilor se caracterizează prin abateri de la morfologia eritrocitară normală fiind sesizate sub următoarele 4 variaţii patologice:

a) variaţii ***patologice de mărime a hematiilor,***

b) *variaţii* ***patologice*** *de formă,*

c) variaţii ***patologice*** *de culoare şi*

d) prezenţa diverselor incluzii eritrocitare.

a) Variaţii patologice de mărime a hematiilor

Macrocitele sunt eritrocite cu diametrul peste 9µm. Macrocitoza fiziologică apare la nou-născut în primele 2 săptămâni de viaţă. Macrocitoza patologică apare în toate stările însoţite de creşteri importante ale numărului de reticulocite. De exemplu, macrocite se constată în anemiile hemolitice ereditare nesferocitare, anemii aplastice, anemii toxice (cu benzol, aur, plumb, arsenic), în nefropatii cornice, în unele cancere (gastric, pancreatic), în hemocromatoză, după iradiere, după tratarea îndelungată cu unele medicamente: citostatice, antivirale, etc.

Prezenţa în frotiul sanguin a eritrocitelor cu dimensiuni diferite poartă denumirea de *anizocitoză.*

Microcitele sunt eritrocite cu dimensiuni sub valorile normale. Microcitoză poate fi considerată fiziologică în cazul în care microcitele nu depăşesc 20% din totalul eritrocitelor, iar dimensiunile lor nu scad mai mult de 1-1,5 µm. În microcitoza patologică mai mult de 1/4 din totalul hematiilor au un diametru mai mic de 6 µm şi o suprafaţă de 100 μm^2 (N=120/135 µm). Conţinutul de Hb este redus nu numai din cauza volumului scăzut al hematiilor, dar şi din cauza încărcării insuficiente a acestora cu acest pigment. Microcitul, observat pe frotiul sanguin, de regulă, are o zonă mai clară la mijloc, fiind numit *eritrocit hipocrom* sau *anulocit.* Microcitoza se constată în anemiile hipocrome, în unele talasemii şi anemii hemolotice.

Megalocitele sunt eritrocite cu dimensiuni ce depăşesc cu mult pe cele normale (diametru - 12-15 µm) cu semnificaţie totdeauna patologică. Megalocitele sunt celule ale eritrocitopoiezei embrionare - cellule care la oamenii sănătoşi nu sunt depistate în sângele periferic.

Apariţia megaloblaştilor şi megalocitelor în sângele periferic denotă tulburarea procesului de maturizare a celulelor seriei eritroblastice a măduvei osoase. Megalocitele pe frotiul sanguin sunt lipsite de zona centrală, întucât ele au formă eleptică, apărând colorate omogen şi mai intens decât eritrocitele normale.

De menţionat că încărcarea megalocitelor cu hemoglobină constituie doar 1/3 din volumul eritrocitar, hipercromia fiind doar aparentă. Megalocitele se constată în boala Biermer ca rezultat al mitozei atipice cu alterări profunde ale procesului de proliferare, diferenţiere şi maturaţie a hematiilor.

Schizocitele sunt fragmente de eritrocite de formă rotundă sau neregulată cu diametru de 2 - 4 µm. De regulă schizocitele pot proveni prin fragmentarea mecanică sau în rezultatul fagocitării parţiale a eritrocitelor. Se constată în hemolizele traumatice, microangiopatice, în anemia feriprivă şi cea megaloblastică.

b) Variaţii patologice de formă a hematiilor

Sferocitele sunt eritrocite al căror diametru longitudinal scade în favoarea celui transversal fiind nu mai mare de 6 µm, mai intens colorate şi lipsite de zona centrală clară. Serocitele au o suprafaţă redusă cu 20-30% faţă de cea a eritrocitelor normale. Aspectul sferic este determinat de diverse modificări structurale apărute la nivelul membranei eritrocitare (de ex., pierderea de substanţe din membrana eritrocitară, conduce la imposibilitatea hematiilor de a se lărgi sau întinde, devenind sferice, cu plasticitate redusă şi mai fragile. În soliţii hipotone se hemolizează mai rapid decât eritrocitele normale. Un număr mare de sferocite în sângele periferic este caracteristică bolii Minkowski-Chauffard. *Vezi şi Membranopatiile.*

Drepanocitele sunt eritrocite în formă de seceră întâlnite în talasemia-S. Forma de seceră sau coasă este determinată de polimerizarea HbS cu aşezarea moleculelor de hemoglobină patologică sub formă de baghete. Aceste eritrocite sunt rigide, au aspect de lună nouă, incapabile de a traversa capilarele înguste ale splinei, fiind stagnate la acest nivel şi distruse.

Acantocitele sunt eritrocite asemănătoare frunzelor de acant. Forma este determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor din membrană eritrocitară.

Ovalocitele sau *eliptocitele* sunt eritrocite de formă ovală, diferenţa dintre cele două diametre este variabilă dar relativ constantă. Forma ovală e determinată de schimbarea structurii conformaţionale a proteinelor membranare. Ovalocitoza se poate constata în boala Biermer, în anemii feriprive, anemii carenţiale grave, în eliptocitoza ereditară.

Eritrocitele în „ semn de tras la ţintă" sunt eritrocite patologice în care o mică cantitate de hemoglobina este reparizată la periferia celulei şi alta în centrul lor. Asemenea eritrocite apar pe frotiul sangiun în talasemia majoră.

Poikilocitele reprezintă eritrocite patologice de cele mai diverse forme: formă de virgulă, steluţă, corn, pară, rachetă etc. Poikilocitoza denotă o regenerare intensă şi patologică a eritrocitopoiezei. Se constată în anemii hemolitice grave, anemii carenţiale severe, leucemii acute etc.

c) Variaţii patologice de culoare a hematiilor

Eritrocitele policromatofile şi bazofile sunt eritrocite tinere care n-au ajuns la maturizarea completă după expulzarea nucleului. Culoarea lor pe frotiul colorat este roz-albăstrie, roz-cenuşie, sau roz-violetă, fiind denumite *policromatofile.* Dacă eritrocitele au culoare cu nuanţă albăstruie, atunci e vorba de *eritrocite bazofile.* Un număr mare de policromatofile în sângele periferic denotă fie un efort de regenerare intensă, fie o tulburare a diabazei cu ieşirea pronunţată în sângele periferic a eritrocitelor imature.

Eritrocitele hipercrome sunt, de regulă, megalocitele constatate în boala Biermer. Creşterea volumului eritrocitului sau a grosimii acestuia face impresie falsă pe frotiu că ar fi supraîncărcat cu hemoglobină. Megalocitele având formă eleptică, ele nu au zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obişnuite. De menţionat că încărcarea cu hemoglobină a megalocitului nu depăşeşte nici 1/3 din volumul eritrocitar, hipercromia fiind doar aparentă.

Eritrocitele hipocrome – sunt eritrocite mai palide pe frotiul sanguin în comparaţie cu cele normale. Hipocromia apare în anemiile feriprive, anemiile posthemoragice cronice, în talasemii, în anemii grave de alte cauze (leucemii acute, neoplasme etc.). Eritrocitele intens hipocrome sunt denumite *anulocite,* în care hemoglobina este concentrată la periferie, centrul celulei fiind decolorat şi asemănător cu un inel.

Anizocromia reprezintă stare caracterizată prin prezenţa concomitentă de eritrocite normocrome alături de cele hipocrome, dătorită încărcării lor inegale cu hemoglobină.

d) Incluziile eritrocitare

Corpusculii Howell-Jolli – reprezintă resturi de cromatină nucleară rămasă, în mod patologic, în cotoplasma eritrocitelor. Corpusculii Jolli în număr crescut se constată după splenectomie, în atrofii sau aplazii splenice, talasemie, în toate anemiile grave, mai cu seamă în cea megaloblastică, constituind un semn important diagnostic.

Iinelele Cabot sunt formaţiuni filiforme ce apar pe frotiul sanguin sub formă de cerc, cifra 8, reprezentând resturi de membrană nucleară care au rămas în cotoplasma eritrocitelor. Inelele Cabot par a fi provinite din proteinele fusului mitotic care au rămas neabsorbite după terminarea telofazei. Se întâlnesc în toate regenerările intense eritrocitare, în intoxicaţiile cu plumb, anemiile megaloblastice, în leucemii, cancere etc., reprezentând efectul tulburării mitozei şi metabolismului celular (eritrocitar).

Corpii Heinz sunt agregate intraeritrocitare de hemoglobină denaturată oxidativ şi repartizată neuniform sub formă de granule. Corpii Heinz se întâlnesc în hemoglobinopatii cu Hb instabilă, după administrarea unor substanţe medicamentoase cu proprietăţi oxidative, în enzimopatii mai cu seamă în deficienţa de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, în care corpii Heinz, fiind ataşaţi pe membrana eritrocitară, favorizează opsonizarea celulei pentru fagocitoză şi lezarea acesteia.

Granulaţiile bazofile sunt punctaţiile bozofile sub formă de granule de culoare albastră, răspândite pe toată suprafaţa eritrocitului. Granulaţiile bazofile sunt alcătuite din agregate ribozomale, bogate în ARN. Se constată în intoxicaţiile cu plumb şi în toate stările patologice în care este dereglată sinteza hemoglobinei.

Siderocite sunt eritrocitele ce conţin granule de fier nehemoglobinic.

De menţonat că şi numărul mărit de reticulocite în sângele periferic - *reticulocitoza* (mai mare de 20-25 reticulocite la o mie de eritrocite), la fel, reprezintă o schimbare calitativă în sistemul eritrocitar, deoarece apariţia reticulocitozei denotă instalarea procesului hiperregenerativ în măduva osoasă.

De regulă, schimbările calitative ale eritrocitelor, depistate în sângele periferic denotă atât instalarea procesului regenerativ cât şi celui degenerativ în sistemul eritrocitar.

La omul sănătos elementele figurate în sângele periferic cantitativ sunt perfect echilibrate. Unele celule mor, altele se formează. Multiplicarea celulelor hematopoietice necesită o cantitate adecvată de enzime, coenzime, acizi aminaţi, acid folic, vtamine B_{12} ,B_6, cobalt, zinc, cupru etc.

29.2.3. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

Schimbările cantitative în sistemul eritrocitar pot fi divizate în *eritrocitoze, eritrocitopenii, şi anemii.*

31.2.3.1. Eritrocitozele

Eritrocitoza reprezintă creşterea numărului de eritrocite (*hematii*) într-o unitate volumetrică de sânge ($1mm^3$). La femei numărul normal de hematii atinge cifra de 4 700 $000/mm^3$, iar la bărbaţi variază în jurul valorii de 5 500 $000/mm^3$. Deosebim: *a) eritrocitoze primare şi b) eritrocitoze secundare* (fig.31.1).

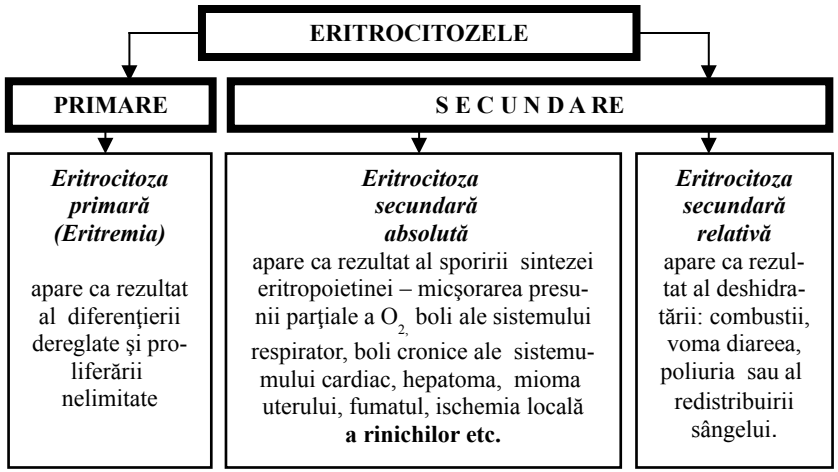

ERITROCITOZELE
PRIMARE
S E C U N D A R E
Eritrocitoza primară (Eritremia)
apare ca rezultat al diferenţierii dereglate şi proliferării nelimitate
Eritrocitoza secundară absolută
apare ca rezultat al sporirii sintezei eritropoietinei – micşorarea presunii parţiale a O_2, boli ale sistemului respirator, boli cronice ale sistemumului cardiac, hepatoma, mioma uterului, fumatul, ischemia locală a rinichilor etc.
Eritrocitoza secundară relativă
apare ca rezultat al deshidratării: combustii, voma diareea, poliuria sau al redistribuirii sângelui.

Fig. 31.1. Clasificarea eritrocitozelor

a)Eritrocitoza primară se constată în boala Vaquez-Osler, sin. *policitemie adevărată, eritremie* - afecţiune primară a măduvei osoase (leucoză cronică), caracterizată prin hiperplazia totală a seriei eritrocitare cu afectarea celulei formătoare de colonii mixte (CFC-GEMM), progenitoare a mielopoiezei cu o proliferarea patologică nelimetată a acestei celule, dar care si-a păstrat capacitatea de a se diferenţia în toate cele 4 serii: granulocitară, monocitară, megacariocitară, cu preponderenţă în cea eritrocitară. Este caracteristic polimorfismul celular în sângele periferic cu creşterea numărului de eritrocite, granulocite, trombocite, monocite şi cantităţii de hemoglobină .

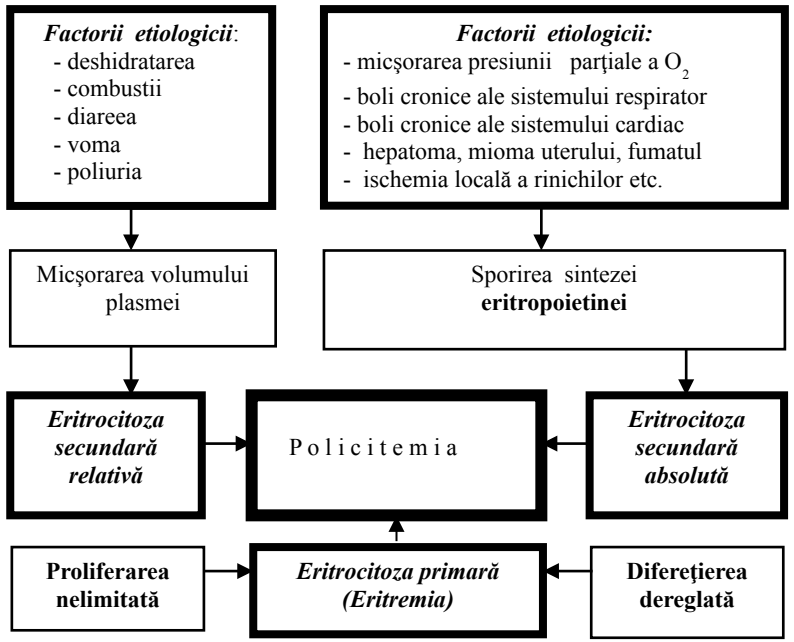


Fig. 31.2. Verigile patogenetice ale policitemiei

Etiologia şi patogenia. Cauzele apariţiei eritremiei pot fi diverşi factori biologici, chimici, fizici, cancerigeni, etc. care î-şi pot realiza acţiunea sa blastomogenă prin intermediul suprimării activităţii mecanismelor protective antimutaţionale cu dereglarea diferenţierii celulei medulare progenitoare mielopoiezei (fig.31.2).

Intensificarea procesului mieloproliferativ pate fi constatat nu numai în măduva osoasă dar şi în splină şi în ficat, aceste organe hematopoietice fiind invadate cu celule predecesosre ale mielopoiezei.

Manifestările. Cu toate că în măduva osoasă are loc intensificarea vitezei de utilizare a fierului, sinteza hemoglobinei întârzie în comparaţie cu viteza proliferării celulare, ceea ce explică *hipocromia eritrocitelor.*

Proliferarea intensă este asociată şi de o diferenţiere defectuoasă a celulelor seriei eritrocitare cu producerea de celule cu rezistenţă mică ceea ce explică *liza pronunţată* a acestora chiar în faza diferenţierii eritrobaştilor. În punctatul sternal se constată un număr mărit moderat de celule ale seriei eritroide cu diferit grad de maturaţie. Faza manifestă a eritremiei se caracterizează prin metaplazia mieloidă a splinei, pletora moderată, splenomegalie şi hepatomegalie

În sângele periferic se constată un polimorfism celular: eritricitoza primară, granulocitoză (neutrofilie, bazofilie, eozinofilie), trombocitoza şi monocitoză, ceea ce denotă antrenarea în procesul de hiperplazie şi a celorlalte serii ale măduvei osoase (fig.31.3).

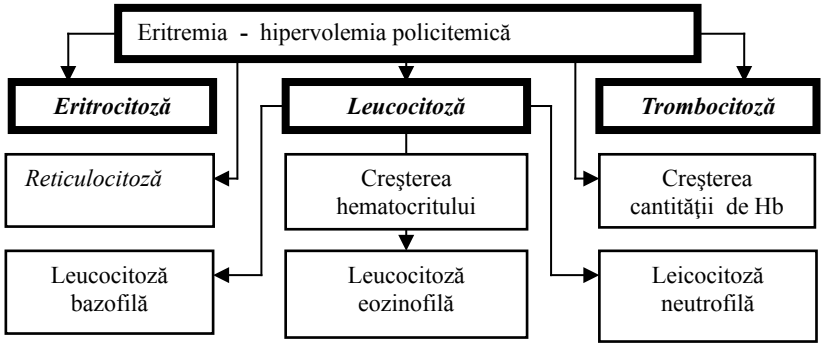


Fig. 31.3. Manifestările hematologice ale sângelui periferic în eritremie

Durata de viaţă a eritrocitelor poate fi normală, dar poate fi scurtă în cazul în care are loc sechestrarea acestora în splină.

Uneori în stadiile tardive ale eritremiei se poate constata procesul de mielofibroza posteritremică ce conduce la apariţia anemiei asociate de trombocitopenie.

În eritremie se constată creşterea vîscozităţii sângelui şi încetinirea circulaţiei sanguine, tulburări funcţionale ale diferitelor organe şi sisteme, mai cu seamă a celui cardiovascular. Hipertensiunea arterială apărută în eritremie, pe de o parte este rezultatul hipervolemiei policitemice cu mărirea volumului sistolic, iar pe de altă parte se dătoreşte creşterii rezistenţei periferice a vaselor ca rezultat al activării sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Activarea acestui sistem se poate produce de tulburări ale circulaţiei sanguine în rinichi.

b) Eritrocitozele secundare reprezintă simptome ale diferitelor stări patologice sau ale unor boli şi caracterizate prin mărirea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de

sânge. La înlăturarea cauzelor care au provocat aceste stări patologice, numărul de eritrocite revine la valorile normale. Eritrocitozele secundare se clasifică în *absolute* şi *relative.*

Eritrocitoza secundară absolută - stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge apărută ca rezultat al intensificării eritrocitopoiezei cu o ieşire exagerată a hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Etiologia şi patogenia. Cauza eritrocitozei secundare absolute e intensificarea eritrocitopoiezei determinată de sinteza sporită a eritropoietinei. La sporirea sintezei eritropoietinei conduce:

a) aportul scăzut de oxigen (de exemplu, în insuficienţa cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală, boala de altitudine, în care se constată şi procesul hiperproliferativ secundar în măduva osoasă cu intensificarea eritrocitopoiezei).

b) insuficienţa de transport al oxigenului de la plămâni la ţesuturi (de exemplu, în stenoza arterei pulmonare, insuficienţa cardiacă, în special a ventriculului drept, afecţiuni însoţite de scăderea cantităţii de hemoglobină circulantă etc.),

c) ischemia rinichilor, splinei, sau ficatului;

d) creşterea blastomatoasă în rinichi, ficat şi alte organe -

hipernefroma, hepatoma, tumoare a stratului medular sau cortical al suprarenalelor, cancer al uterului etc.

Prin urmare, eritrocitoza secundară absolută apare secundar, are caracter adaptativ sau compensator, denumită şi *eritrocitoză compensatorie simptomatică.*

În sângele periferic se constată creşterea numărului de eritrocite, reticulocite (mai mult de 12 reticulocite la 1000 eritrocite). Spre deosebire de eritrocitoza primară se poate atesta doar o tendinţă spre leucocitoză, fără trombocitoză, o hipervolemie policitemică moderată cu creşterea vâscozităţii sângelui.

Eritrocitoza secundară relativă prin hemoconcentraţie – stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (fără intensificarea eritrocitopoiezei), apărută ca rezultat al micşorării volumului de plasmă. De regulă, reprezintă un simptom în toate afecţiunile însoţite de deshidratarea organismului cu hemoconcentraţie (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

Eritrocitoza secundară relativă prin redistribuire – stare caracterizată prin creşterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge ca rezultat al redistribuirii eritrocitelor în diverse regiuni ale patului vascular, fără a fi stimulată proliferarea celulelor eritronului. O atare eritrocitoză se atestă în hipercatecolaminemie, stres, în primele ore de dezvoltare a hemoragiei acute, având un caracter compensator şi instalată în urma eliberării sporite (diabazei) a eritrocitelor în sângele circulant din depozite (ficat, splină, măduva osoasă), determinată de acţiunea adrenalinei şi noradrenalinei.

Eritrocitopenia - stare caracterizată prin micşorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (mai jos de 3 500 000/ mm^3 sânge).

DE REGULĂ ERITROCITOPENIA ESTE ÎNSOŢITĂ CONCOMITENT ŞI DE MICŞORAREA CANTITĂŢII DE HEMOGLOBINĂ ÎN SÂNGELE PERIFERIC, STAREA PATOLOGICĂ FIIND DENUMITĂ A N E M I E.

31.2.3.2. ANEMIILE

ANEMIE – **REPREZINTĂ SIMPTOM, STARE PATOLOGICĂ SAU BOALĂ CARE SE CARACTERIZEAZĂ PRIN MICŞORAREA NUMĂRULUI DE ERITROCITE ŞI /SAU CANTITĂŢII DE HEMOGLOBINĂ ÎNTR-O UNITATE VOLUMETRICĂ (1MM^3) DE SÂNGE.**

31.2.3.2.1. CLASIFICAREA ANEMIILOR

DUPĂ PATOGENIE, ANEMIILE SE CLASIFICĂ ÎN:

I. ANEMII PRIN DEREGLAREA DIFERENŢIERII ŞI PROLIFERĂRII CELULARE ÎN MĂDUVA OSOASĂ CONSECUTIVE HIPOPLAZIEI.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei.

IV. Anemii prin dereglări consecutive pierderilor de eritrocite.

I. ANEMII PRIN DEREGLAREA DIFERENŢIERII ŞI PROLIFERĂRII CELULARE ÎN MĂDUVA OSOASĂ CONSECUTIVE HIPOPLAZIEI

Anemia hipo- şi aplastică constituie un sindrom caracterizat prin lezarea primară a celulelor meduare pluripotente ale mielopoiezei (CFS-GEMM) ceea ce conduce la suprimarea pronunţată a hematopoiezei, manifestată prin

tulburarea diferenţierii şi proliferării tuturor celulelor măduvei osoase mai cu seamă ale seriei eritroblastice.

Anemia aplasică poate fi primară şi secundară.

Anemia aplasică primară (ereditară), descrisă de Fanconi reprezintă o anemie transmisă autosomal recesiv şi caracterizată prin aplazia selectivă a seriei eritroblastice cu antrenarea în proces a seriilor granulo- şi trombocitară. La baza anemiei aplastice ereditare stă disfuncţia proceselor reparative intranucleare ale AND-lui. Defectul ereditar, caracterizat prin mutaţii

somatice uşor fixate pe clonele celulare medulare pot provoca în ele aberaţii cromozomiale determinând repimarea severă a hematopoiezei.

Anemia hipo- aplastică secundară poate să apară în rezultatul acţiunii diverşilor factori:

a) fizici - radiaţiile ionizante;

***b) chimici* - fosforul şi aurul radioactiv, coloranţi pe bază de anilină, diverse substanţe medicamentoase - levomicetina, butadionul, aminazina, citostaticele, etc.**

***c) biologici* - viruşii hepatitei, mononucleoza infecţioasă etc.**

***Patogenia*. În rezultatul acţiunii factorilor etiologici endogeni şi exogeni se produce inhibiţia acţivităţiei proliferative şi reprimarea diferenţierii clonelor celulare predecesoare mielopoiezei mai cu seamă ale eritrocitopoiezei.**

Aplazia medulară poate fi determinată şi de perturbări enzimatice în metabolismul acidului folic care participă în sinteza bazelor purinice şi pirimidinice responsabile de structura normală a acizilor nucleici. În aceste circumstanţe, sinteza acizilor nucleici, la fel, este suprimată. Astfel procesul aplazic se poate extinde până la nivelul celulelor „stem", reducând activitatea proliferativă a acestora. Sunt evedenţiate următorele mecanisme prin intermediul cărora se poate instala anemia hipo- şi aplastică :

- micşorarea numărului de celule "stem" sau apariţia de celule "stem" cu defecte structurale;

- modificarea micromediului hematopoietic în care se află celulele "stem" cu schimbarea ulterioară a funcţiei celulelor medulare;

- perturbări ale funcţiei celulei "stem", determinate de mecanisme imune etc.

De menţionat că noţiunea de "anemie aplastică" poate fi folosită numai în cazul în care se constată micşorarea concomitentă în sângele periferic a numărului de eritrocite (*eritrocitopenie*), leucocite granulate (*agranulocitoză*) şi trombocite (*trombocitopenie*) fig 31.4.

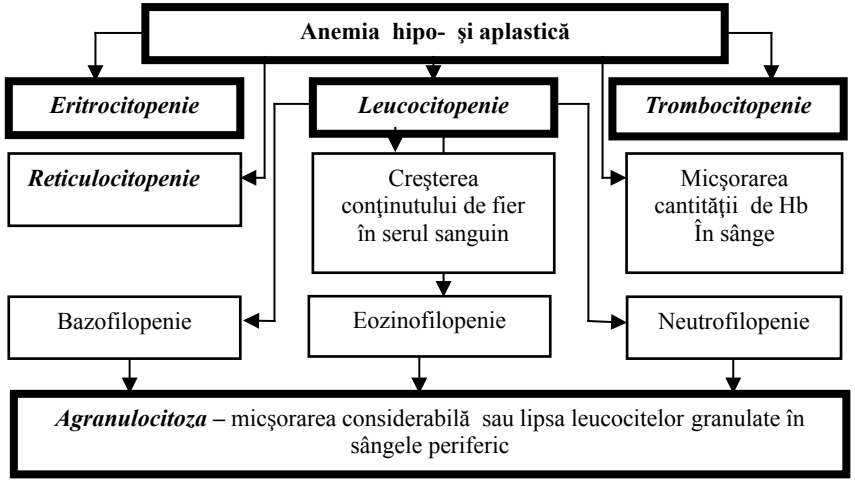


Fig. 31.4. Manifestările hematologice ale sângelui în anemia hipo- şi aplastică

În măduva osoasă se constată micşorarea numărului de celule ale seriei eritroblastice. Mai mult ca atât, are loc inhibiţia procesului de diferenţiere şi dispariţia megacariociţilor.

În sângele periferic se constată o anemie severă, reticulocitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie cu instalarea sindromului hemoragic.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor

Procesul de maturizare (*maturaţia*) a hematiilor reprezintă o totalitate de procese şi modificări biochimice care au loc în proeritroblast pentru a deveni eritrocit matur - celulă specializată funcţional. În procesul de maturizare hematia adultă este lipsită de organitele celulare: nucleu, reticul endoplasmatic, mitocondrii, precum şi de diverse proteine funcţionale legate de aceste structuri.

Maturizarea – proces fiziologic care asigură eritrocitului o compoziţie biochimică strict orientată în vederea asigurării principalului proces - transportului de oxigen. Celelalte componente biochimice eritrocitare sunt subordonate sarcinii funcţionale principale - de a apara hemoglobina de efectele perturbante şi de ai menţine intactă capacitatea funcţională.

De menţionat că maturaţia normală prevede realizarea integrală a proceselor biochimice efectuate de hematiile adulte, adică o perfectă coordonare a unor procese care interesează practic toate structurile celulare şi în primul rând a acelora care asigură sinteza proteinelor. Mai mult ca atât, ea prevede şi un aport suficient cantitativ al elementelor care participă la biosinteza proteică în general şi la cea a hemoglobinei, în special: aminoacizi, porfirine, fier etc.

Prin urmare, tulburarile mecanismelor ce reglează şi dirijează proteinosinteza, precum şi lipsa sau aportul insuficient de biocatalizatori şi materiale necesare pot declanşa diverse tulburări de maturaţie ale hematiilor.

Procesul de maturaţie eritrocitară poate fi dereglat prin diferite mecanisme.

A. Prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare (*membranopatii*);

B. Prin defecte ereditate ale structurii şi activităţii enzimelor eritrocitare (*enzimopatii*);

C. Prin defecte ereditare ale structurii lanţurilor polipeptidice ale hemoglobinei (*hemoglobinopatii*);

D. Prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici (carenţa de cobalamine şi acid folic);

E. Prin tulburări datorate carenţei de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei de ex., carenţa de fier etc.

De menţionat că în sindroamele hemolitice cum sunt *membranopatiile, enzimopatiile şi hemoglobinopatiile* procesul de hemoliză nu este afectat, dar este intensificat. Liza hematiilor în aceste sindroame se produce ca rezultat al unor modificări structurale ale componentelor eritrocitare, ceea ce duce la dereglări ale procesului de maturaţie.

Din punct de vedere logic şi didactic, descrierea acestor sindroame este inclusă în dereglarile eritrocitopoiezei, dar nu în cele ale hemolizei.

Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare

Membranopatiile **–** grup de anemii hemolitice la baza cărora stă defectul genetic în structura membranei eritrocitare cu schimbarea formei si pierderea elasticităţii hematiilor.

Microsferocitoza - (boala Minkowsky-Chauffard) se caracterizează prin anomalii ale formei şi volumului eritrocitelor având la bază defect ereditar în structura proteică a membranei acestora.

Patogenia. Forma biconcavă a eritrocitelor este determinată de o anumită cantitate de ATP în acestea. În cazul în care nivelul de ATP în hematii e de 50% şi mai mult în comparaţie cu cel normal, hematiile î-şi păstrează forma discoidă. Dacă în eritrocite cantitatea de ATP scade mai jos de 10% faţă de cea normală, hematiile î-şi pierd ionii de K^+, iar ionii de Na^+ din spaţiul extracelular pătrund împreună cu apa în eritrocite.

Principala perturbare biochimică în microsferocitoză e schimbarea structurii primare a *spectrinei* - proteină fibrilară cu calităţi contractile. Această proteină în sferocitoză este structural afectată. Acest defect structural al proteinelor memranare conduce la o permeabilitate crescută a membranei eritrocitare, cu pasajul ionilor de Na^+ împreună cu apa în eritrocite. Ca urmare eritrocitele capătă forma sferică – *microsferocite,* are loc reducerea diametrului şi suprafeţei acestora, mai mult, aceste hematii modificate î-şi pierd plasticitatea, sunt mici, aspre şi foarte fragile.

Aşadar, modificările de membrană, indiferent de forma pe care a luat-o hematia determină stagnarea circulaţiei prin capilarele splenice, apariţia unei susceptibilităţi crescute la hemoliză în condiţiile de stagnare, activarea sistemului macrofagal şi distrugerea hematiilor la acest nivel.

La bolnavii cu sferocitoză se constată icter hemolitic, hepatosplenomegalie, exces de bilirubină liberă în sângele periferic. Excesul de bilirubină liberă este rezultatul degradării crescute a hemoglobinei în sistemul reticulohistocitar.

Investigaţiile de laborator evidenţiează o anemie moderată, numărul de hematii într-o unitate volumetrică, fiind de

2 000 000–3 000 000/mm^3, reticulocitoză şi policromatofilie.

Ovalocitoza şi stomatocitoza sunt variante de membranopatii proteindependente ce apar în urma unui defect genetic autosomal dominant şi caracterizate prin schimbarea structurii conformaţionale a proteinelor membranare cu apariţia în sângele periferic a hematiilor de diverse forme (eritrocite ovale - *ovalocite,* eritrocite în centrul crora există o porţiune necolorată asemănătoare cu forma gurii - *stomatocite* etc.).

Acantocitoza este o membranopatie lipidodependentă, transmisă autosomal recesiv şi determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor şi acizilor graşi din membrana eritrocitară. În special, are loc inversarea raportului normal (3/2) dintre lecitine şi sfingomieline, determinând diverse schimbări morfologice ale hematiilor, atribuindu-le o formă zimţată ca frunzele de acantă. Se manifestă prin anemie hemolitică, retinită pigmentară etc.

Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin defecte ereditare ale structurii şi activităţii enzimelor eritrocitare

Enzimopatiile eritrocitare sunt determinate genetic de defecte ale structurii şi insuficienţei activităţii enzimelor necesare pentru realizarea proceselor energetice în eritrocite.

Hematiile sunt cele mai simple celule din organism cu metabolism propriu şi orientat în 2 direcţii principale:

a) formarea compuşilor macroergici (ATP) – sursa principală de energie produsă în eritrocit prin procesul de glicoliză anaerobă şi necesară pentru activitatea acestuia. Desfăşurarea normală a glicolizei este condiţionată de activitatea enzimatică a diverselor enzime: piruvatkinazei, hexokinazei, triozofosfatizomerazei etc.

b) *menţinerea activităţii antioxidative* (de protecţie) faţă de acţiunea oxigenului ce se conţine în oxihemoglobină. Pentru asigurarea potenţialului reductor este necesară formarea în cantitate suficientă a glutationului redus ce depinde de desfăşurarea normală a şuntului hexozomonofosfat.

Acest sistem metabolic include enzimele: glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, glutationreductaza, glutationsintetaza etc. Insuficienţa enzimatică a acestor enzime duce la alterarea hematiilor şi la scurtarea duratei lor de viaţă.

Cele mai frecvente sunt enzimopatiile cu defecte ereditare ale activităţii enzimelor ce participă în: a) procesul de glicoliză, b) ciclul pentozofosfat şi c) sistemul reductor.

Enzimopatii cu deficit de formare al ATP. La baza acestei enzmopatii stă deficitul ereditar de piruvatkinază ce se transmite recesiv autosomal.

În eritrocite unica cale de resinteză a ATP-ului e glicoliza, mai mult ca atât, majoritatea energiei este folosită în hematii pentru transportul de ioni. Astfel, insuficienţa de energie condiţionează tulburarea transportului transmembranar de ioni, manifestată printr-un disbilanţ dintre raportul de ioni extra- şi intraeritrocitar cu un flux mărit de ioni în hematii, ceea ce conduce la o hiperhidratare celulară cu formare de sferocite, iar ca consecinţă – liza acestora. Apare sindromul hemolitic însoţit de icter şi splenomegalie. În sânge se constată uneori macrocitoză, alteori sferocitoză moderată.

Anomaliile ereditare asociate cu scăderea potentialului reductor şi însoţite de liza hematiilor sunt: deficitul ereditar în glucozo-6-fosfatdehidrogenază şi în glutation redus.

Enzimopatii cu deficitul ereditar în glucozo-6-fosfat dehidrogenază şi în glutation redus.

Rolul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei e menţinerea glutationului în forma redusă. Formarea glutationului redus implică integritatea căii metabolice a pentozofozofosfaţilor. Prima treaptă a acestei căi necesită glucozo-6-fosfatdehidrogenază care transformă glucozo-6-fosfatul în 6-fosfogluconat cu reducerea NADP în $NADPH_2$. Acesta din urmă este disponibil pentru transformarea (reducerea) glutationului oxidat în cel redus.

Hidrogenul din grupările sulfhidrilice ale glutationului redus împreună cu peroxidazele asigură neutralizarea peroxizilor organici şi neorganici, ceea ce face imposibilă includerea lipidelor din membrana eritrocitelor în procesul de peroxidare lipidică şi astfel, preîntâmpină atât lezarea complexelor lipoproteice ale membranei eritrocitare, cât şi creşterea permeabilităţii acesteia.

Deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei conduce la tulburarea transformării glucozo-6-fosfatului în 6-fosfogluconat, ceea ce la rândul său determină tulburarea procesului de reducere a NADP în $NADPH_2$ cu diminuarea formării glutationului redus - principalului component al sistemului antioxidant al eritrocitelor. Reducerea formării glutationului redus favorizează oxidarea peroxidică a hemoglobinei şi lipidelor membranare eritrocitare, creşterea permeabilităţii membranei, fluxul crescut de ioni în hematii, micşorarea rezistenţei osmotice a eritrocitelor şi hemoliza intravasculară a acestora (fig.5.).

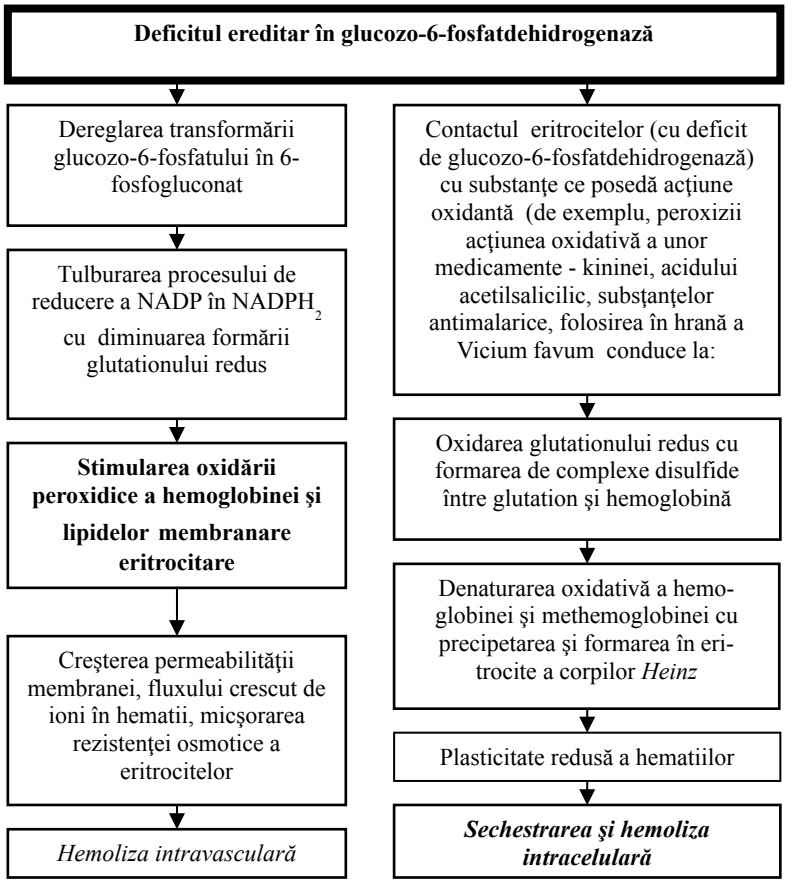

Deficitul ereditar în glucozo-6-fosfatdehidrogenază
Dereglarea transformării glucozo-6-fosfatului în 6-fosfogluconat
Tulburarea procesului de reducere a NADP în $NADPH_2$ cu diminuarea formării glutationului redus
Stimularea oxidării peroxidice a hemoglobinei şi lipidelor membranare eritrocitare
Creşterea permeabilităţii membranei, fluxului crescut de ioni în hematii, micşorarea rezistenţei osmotice a eritrocitelor
Hemoliza intravasculară
Contactul eritrocitelor (cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază) cu substanţe ce posedă acţiune oxidantă (de exemplu, peroxizii acţiunea oxidativă a unor medicamente - kininei, acidului acetilsalicilic, subştanţelor antimalarice, folosirea în hrană a Vicium favum conduce la:
Oxidarea glutationului redus cu formarea de complexe disulfide între glutation şi hemoglobină
Denaturarea oxidativă a hemoglobinei şi methemoglobinei cu precipetarea şi formarea în eritrocite a corpilor *Heinz*
Plasticitate redusă a hematiilor
Sechestrarea şi hemoliza intracelulară

Fig.31.5. Patogenia hemolizei în deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei

Se presupune că contactul eritrocitelor (cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază) cu substanţe ce posedă acţiune oxidantă (de exemplu, acţiunea oxidativă a unor medicamente - kininei, acidului acetilsalicilic, fenacetinei, substanţelor medicamentoase antimalarice,

vitaminei K etc, sau folosirea în hrană a Vicium favum - *favism*) exercită, fie direct, fie prin intermediul peroxizilor, oxidarea glutationului redus cu formarea de complexe disulfide între glutation şi hemoglobină,

ceea ce conduce la denaturarea oxidativă a hemoglobinei şi methemoglobinei cu precipetarea şi formarea în eritrocite a aşa-numiţilor corpi *Heinz (fig.6)*.

Membrana acestor eritrocite devine aspră, cu o plasticitate redusă ceea ce face ca aceste eritrocite să fie sechestrate şi distruse la nivelul splinei.

Deficitul în glutation redus poate fi determinat şi de defectul ereditar al glutationsintetazei, transmis autosomal recesiv. Trebuie de avut în vedere si posibilitatea apariţiei secundare a deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, constatată mai cu seamă în hepatite, leucoze etc.

C. Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin defecte ereditare ale structurii lanţurilor polipeptidice ale hemoglobinei

Hemoglobinopatiile (*hemoglobinoze*) - denumire generică a unor boli ereditare, determinate de tulburarea sintezei sau structurii hemoglobinei.

Molecula de hemoglobina este formată din *hem şi globină***.** Hemul contine fier, reprezentând partea activă a hemoglobinei, datorită proprietăţii sale de a se combina cu O_2. Globina reprezintă partea proteica formată din patru lanţuri polipeptidice, doua câte două fiind identice.

Sinteza diverselor lanţuri polipeptidice ce intră în componenţa globinei se desfăşoară după schema generală de sinteză a proteinelor. Mesajul genetic cuprins în secvenţa nucleotidică a ADN-lui cromosomial este transmis prin intermediul ARN-lui la nivel ribozomal şi redat în secvenţa aminoacidică a lanţului polipeptidic. Fiecare lanţ polipeptidic ce intră în componenţa hemoglobinelor fiziologice este reprezentat la nivelul ADN-lui cromozomial printr-o genă specifică, notată cu numele lanţului respectiv.

În structura moleculei de hemoglobină se disting 5 tipuri de lanţuri polipeptidice *(α, β, γ, δ, ε)*. Aceste cinci tipuri de lanţturi formează tot atâtea hemoglobine normale, care se înlocuiesc una pe alta de la faza embrionară până la cea extrauterină .

a) hemoglobina embrionară se atestă în prima lună a vieţii embrionare, denumită şi Gower I, este formată din patru lanţuri ε, (ε_4).

b) hemoglobina embrionară Gower II, se atestă după prima lună şi persistă până la a 3-ea lună de viaţă intrauterină (α_2, ε_2);

c) hemoglobina fetală (HB F) apare din a 2 lună de viaţă intrauterină. De la 3 la 6 luni de viaţă intrauterină prezintă singurul pigment respirator eritroicitar, persistând până la primele luni de viaţă extra-uterină;

d) hemoglobina A (de adult) apare din luna a 6a a vieţii intrauterine. După naştere reprezintă 98% din totalul de hemoglobina, înlocuind progresiv hemoglobina F (fetală).

e) hemoglobina A_2 de adult, constitute 2% din hemoglobina totală a adultului.

Orice lanţ polipeptidic al hemoglobinei este determinat genetic de catre o genă separată. Există genele *ε, γ, δ, β,* şi *α*. In procesul dezvoltării sunt active numai genele care determină tipul de hemoglobină caracteristic unei etape date, celelalte fiind inactive. Se ştie că un defect mutaţional al unei gene nu se soldează obligator cu schimbări în celelalte gene: de exemplu, o mutaţie în gena *β* are ca efect sinteza unui lanţ *β* cu defect, care se găseşte alături de lanţurile normale *α* sau *δ*.

Hemogiobinopatiile calitative reprezintă boli ereditare caracterizate prin schimbarea structurii oricărui lanţ polipeptidic al hemoglobinei normale.

Drepanocitoza, hemoglobinoza S sau siclimia reprezintă o hemoglobinopatie calitativă în care tulburarea de bază este reprezentată de prezenţa în eritrocite a HbS. Boala se caracterizează prin anemie hemolitică ereditară cronică la baza căreia stă anomalia genei structurale şi ca urmare rezultă înlocuirea acidului glutamic cu valină în lanţurile β ale hemoglobinei.

*Etiologia şi patogenia***.** Drepanocitoza este cauzată de o mutaţie genetică intervenită la nivelul genelor care controlează sinteza Hb şi se transmite autosomal nelegat de sex. Formele oxigenate ale HbA şi HbS au aceeaşi solubilitate. În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade la jumătate, în timp ce aceea a HbS se reduce de aproximativ 50 de ori, luând aspectul unui gel semisolid cu formarea unor cristale alungite, filamentoase, numite „tactoizi" care schimbă forma eritrocitului (eritrocitul devine alungit în formă de seceră, fenomenul fiind denumit *siclizarea hematiilor*, formarea de *drepanocite)*.

Formarea de tactoide depinde de concentraţia HbS în hematii şi de presiunea parţială a O_2 în sânge. De exemplu, dacă concentraţia de HbS în hematii e mai mare de 45% atunci aceste hematii au o afinitate scăzută faţă de O_2, ceea ce favorizează siclizarea la o presiune parţială a O_2 egală cu 60mmHg. Dacă concentraţia de HbS în hematii e mai mică de 45% din totalul Hb, atunci modificări eritrocitare nu se petrec decât în condiţii când presiunea parţială a O_2 în sânge scade până la 20-10mmHg.

Modificările în structura Hb şi proprietăţile fizicochimice ale HbS stau la baza fenomenului de siclizare şi totodată explică fiziopatologia celor două sindroame importante din drepanocitoză: apariţia *hemolizei* şi *trombozelor vasculare*.

Eritrocitele siclizate (*drepanocitele*) au o rigiditate crescută, care nu le permite trecerea prin capilarele splenice şi hepatice fiind sechestrate şi supuse hemolizei.

Fenomenul de siclizare este urmat şi de creşterea vâscozităţii sângelui, care duce la încetinirea vitezei de circulaţie cu apariţia stazei şi acidozei. Apare astfel un adevărat cerc vicios: staza şi acidoza----->stimularea dezoxigenării Hb---> favorizarea siclizării eritrocitelor------>creşterea vâscozităţii sângelui--->încetinirea vitezei de circulaţie------>staza şi acidoza (fig6.).

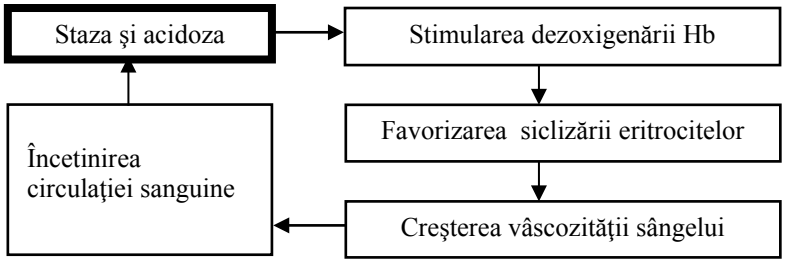


Fig . 31.6. Cercul vicios în drepanocitoză

Un fenomen mai grav, apărut în drepanocitoză (mai cu seamă la copii), e apariţia crizei aplazice, caracterizată prin deprimarea funcţională, temporară a eritrocitopoiezei. În unele cazuri crizele aplazice pot fi însoţite şi de o eritrocitopoieză de tip megaloblastic.

Consecinţele principale ale drepanocitozei sunt: obturarea sinusurilor hepatice cu drepanocite, iar aceasta la rândul său duce la hipoxie în perenchimul ficatului cu declanşarea procesului de substituire a celulelor hepatice cu ţesut conjunctiv şi apariţia cirozei ficatului. În condiţii de hipoxie sau după stresuri fizice mari pot apărea crize de tromboze vasculare cu infarcte în diverse organe. În caz de apariţie a microtrombilor în vasele oaselor tubulare poate să apară inflamaţia aseptică a ţesutului osos cu deformarea oaselor.

Prin urmare, volumul, localizarea, durata şi gradul perturbărilor vasculare pe deplin explică diversitatea manifestărilor clinice apărute în drepanocitoză.

Hemoglobinopatiile cantitative reprezintă perturbări în care hemoglobina, având o structură normală a lanţurilor polipeptidice, se caracterizează prin blocarea parţială sau totală a ratei de sinteză a unuia din lanţurile globinice α sau β), rezultând diminuarea cantităţii hemoglobinei normale. Hemoglobinopatiile cantitative sunt denumite şi ***sindroame talazemice***.

În dependenţă de lanţurile globinice blocate (α sau β) se disting două grupe de talasemii: α - *talasemia* şi β - *talasemia*.

α - Talasemia se caracterizează prin lipsa totală sau parţială a genei responsabile de sinteza lanţului globinic α care este comun pentru toate hemoglobinele normale. Insuficienţa de sinteză a lanţurilor α produce perturbări în sinteza hemoglobinelor Gower-2, F, A, şi A_2.

În perioada embrionară, insuficienţa sintezei lanţurilor α este compensată prin sinteza lanţurilor γ, care formează tetrameri (γ_4) şi ca rezultat se formează aşa-numita Hb Bart,s.

După naştere, insuficienţa lanţurilor α este compensată printr-o sinteza lanţurilor β, care la fel formează tetrameri (β_4).

Hemoglobina ce conţine 4 lanţuri β este denumită HbH. Astfel, Hb Bart,s şi HbH sunt marcherii α - *talasemiei.*

După gradul de diminuarea a sintezei lanţurilor α şi după gravitatea manifestărilor clinice se dicting 4 forme de α - *talasemii.*

1. Talasemia major se caracterizează prin lipsa totală a lanţurilor α în molecula hemoglobinei. În aceste situaţii nou-născutul moare în perioada perinatală. .

2. *Talasemia intermedia,* numită şi hemoglobinoza H reprezintă o afecţiune de gravitate medie. În perioada postembrionară împreună cu HbH se determină şi Hb Bart,s – 40%.

3. *Talasemia minor* se caracterizează printr-un deficit moderat al lanţurilor α. În eritrocitele copiilor născuţi cu o atare talasemie se constată doar 5-6% Hb Bart,s.

4. *Talasemia minima sau talasemia "surdă"* se caracterizează printr-un deficit de lanţuri α. Acestă formă de talasemie nu este însoţită de anemie.

Patogenia. Veriga principală în mecanismul patogenetic al α-talasemiei este hipoxia care apare în rezultatul afinităţii crescute a Hb Bart,s şi HbH către O_2 . Hemoglobina H uşor se oxidează şi pe măsura îmbătrânirii eritrocitelor ea uşor se supune procesului de precipitare, ceea ce influenţează negativ asupra plasticităţii membranei eritrocitare cu sechestrarea acestor eritrocite în teritoriul splenic.

Prin urmare, eritrocitele cu HbH au un ciclu scurt de viaţă. Anemia este determinată de o distrugere pronunţată a hematiilor cu instalarea splenomegaliei.

β -Talasemia se caracterizează prin tulburarea sintezei lanţurilor β din hemoglobina A.

Patogenia. La baza manifestărilor clinice apărute în toate formele de talasemii stă hipoxia, care apare ca rezultat al anemiei.

Starea anemică în β-talasemie este cauzată de două procese patologice: *eritropoieza inefectivă* şi *hiperhemoliză*.

Sinteza diminuată a lanţurilor β sau lipsa acestora, de regulă, este însoţită de o acumulare în exces a lanţurilor α cu formare de precipitate intracelulare şi cu deformarea membranei hematiilor. Alterările de membrană a hematiilor sunt detectate la nivelul circulaţiei splenice, unde incluziile unor eritrocite sunt reţinute, iar eritrocitele sunt reîntoarse în circulaţie cu deteriorări ale membranei, ceea ce explică scurtarea duratei de viaţă a acestor hematii şi hemoliza cronică – fenomen persistent în β-talasemie.

Micşorarea numărului de eritrocite în sângele periferic conduce la apariţia hopoxiei. Se declanşează un şir de lanţuri cauză-efect, de exemplu:

Liza eritrocitelor şi tulburarea sintezei hemoglobinei-----> apariţia hipoxiei------> stimularea eritrocitopoiezei.

Deficitul de lanţuri β,-----> compensarea cu producerea în exces de lanţuri γ şi δ,------> mărirea cantităţii de HbF şi Hb A_2.

De menţionat că raportul normal al lanţurilor α : (β+γ+δ) este egal cu 1. În β-talasemie acest raport este întotdeauna supraunitar: 2:1 sau 3:1.Creşterea sintezei compensatorii a lanţurilor γ nu este uniformă în toate eritrocitele ceea ce duce la distribuiţia neuniformă a HbF în eritrocite: unele eritrocite conţin mai multă HbF, altele numai urme; există şi eritrocite care deloc nu conţin HbF.

Dătorit faptului că HbF posedă o mare afinitate către O_2, acesta din urmă cu greu este cedat ţesuturilor. Hemoglobina fetală (HbF), fiind chiar în cantităţi mari, nu poate înlătura hipoxia. Aceasta din urmă sporeşte şi mai mult sinteza de eritropoietină.

De reţinut că în β-talasemie au fost izolate *eritrocite de talie mică,* cu foarte puţină HbF, cu multe incluzii celulare şi mari deteriorări morfologice. Anume această categorie de eritrocitele cu posibilităţi reduse de a compensa formarea de HbF şi cu mari alterări provocate de excesul de lanţuri α sunt distruse intramedular, ceea ce explică instalarea eritropoiezei inefective şi cantitatea mare de produşi rezultaţi din degradarea hemului.

Excesul de lanţuri α conduce la precipitarea Fe^{++} din lanţurile α şi la tulburarea utilizării fierului cu depunerea lui în eritrocite în formă de hemosiderină. Mai mult ca atât, are loc

creşterea considerabilă a cantităţii de fier în plasmă iar ca consecinţă apare hemosideroza organelor interne cu tulburarea funcţiilor acestora.

Hiperhemoliza în splină duce la mărirea ei în volum (*splenomegalie*). În sângele periferic apar eritrocite în ”semn de tras la ţintă” şi rămăşiţe de eritrocite distruse (*schizocite*).

D. Dereglări ale maturaţiei hematiilor prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici

Atât proliferarea cât şi maturizarea hematiilor este posibilă numai în condiţiile unui metabolism perfect, asigurat de o diversitate de factori necesari eritrocitopoiezei. Deficitul unor factori metabolici determină dereglarea maturizării şi apariţia de anemii adeseori foarte severe. Cele mai cunoscute sunt anemiile provocate de tulburarea metabolismului ciancobalaminei, fierului, şi acidului folic.

Metabolismul ciancobalaminei (vitaminei B_{12})

Vitamina B_{12} nu poate fi sintetizată în organism. Acoperirea necesităţilor vitale depinde de aportul alimentar şi mai ales de absorbţia intestinală. Castle a dedus că factorul extrinsec antipernicios din alimente se absoarbe prin intermediul altui factor intrinsec din sucul gastric. Factorul alimentar extrinsec a fost apoi izolat din ficat, i sa stabilit formula chimică de către Hodgkin şi denumit vitamină B_{12} sau ciancobalamină.

Sursa de vitamina B_{12} este exclusiv alimentară. În cantităţi suficiente se află în carne, mai ales în ficat. În sursele alimentare vegetale cantităţile de vitamina B_{12} sunt foarte reduse. Ea este sintetizată şi de către flora bacteriană din colon, dar această formă nu poate fi absorbită în intestin.

Rezervele hepatice de vitamina B_{12} la un adult sănătos sunt de 2000 micrograme, iar necesitdtile zilnice nu depăşesc 1-5 micrograme.

Absorbţia vitaminei B_{12} incepe prin extragerea din alimente sub acţiunea pepsinei gastrice. Odata eliberată din substanţele alimentare se uneşte labil cu *„factorul intrinsec* din sucul gastric. Acest factor este o glicoproteina cu masa moleculara peste 200.000, secretată exclusiv de celulele parietale gastrice.

Dupa administrarea de histamină se constată creşterea simultană a cantităţii de factor intrinsec, de acid clorhidric şi de pepsină. Factorul intrinsec se uneşte cu vitamina B_{12} din alimente şi o transportă pînă la nivelul ileonului, unde o predă unui *receptor proteinic enteral specific*, produs de celulele mucoasei ileale. Receptorul mucoasei transmite mai departe vitamina B_{12} la proteinele plasmatice transportoare, denumite *transcobalamine*. Vitamina B_{12} este apoi repartizată în toate celulele, iar surplusul ei este stocat sub forma de rezerve în ficat, splina şi alte organe.

Anemia prin carenţa vitaminei B_{12}

La baza acestei anemii stă maturizarea defectuoasă a nucleilor eritroblaştilor, apărută ca rezultat al tulburării sintezei acizilor nucleici determinată de carenţa în vitamina B_{12} şi acid folic (fig.31.7.).

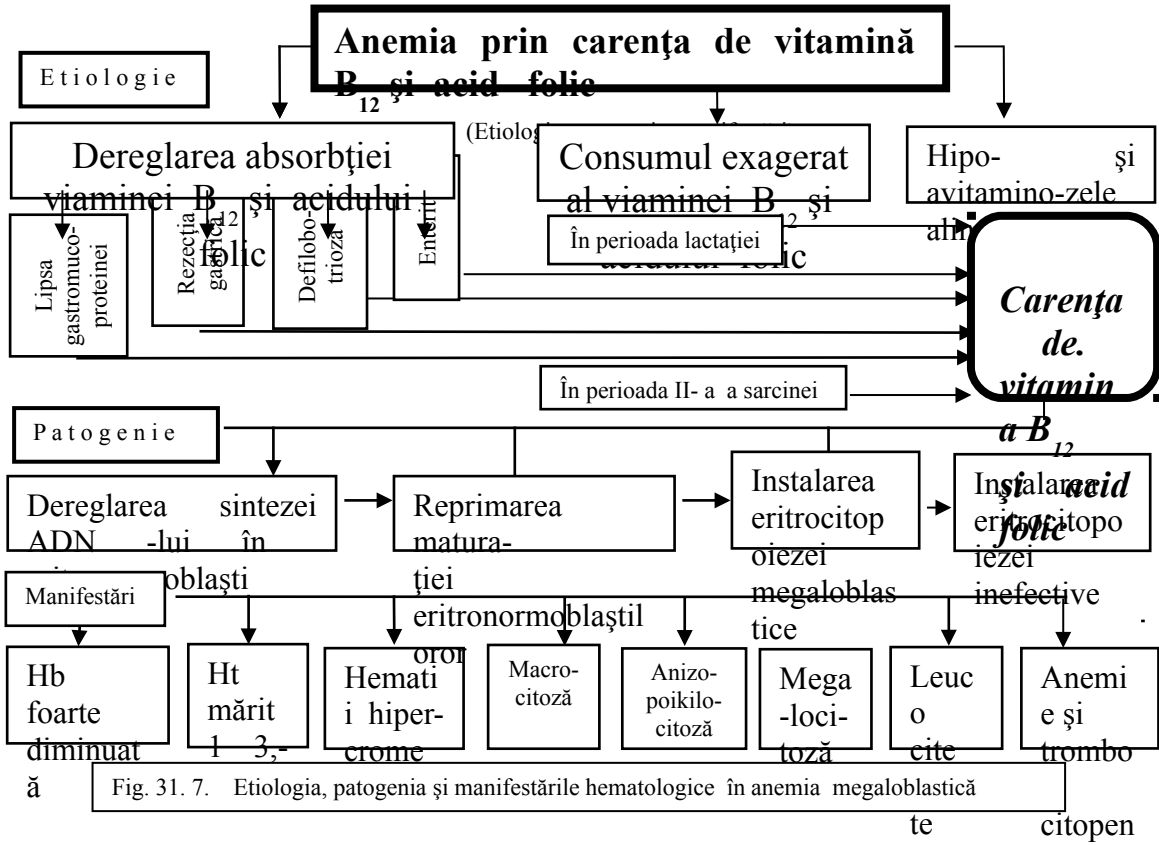


Fig. 31. 7. Etiologia, patogenia şi manifestările hematologice în anemia megaloblastică

EtioIogia. Cauzele comune pentru anemia prin carenţa vitaminei B_{12} şi acidului folic sunt :

a) carenţa vitaminei B_{12} şi acidului folic în alimente;

b) carenţa „factorului intrinsec" Castle – mucoproteid secretat de celulele parietale gastrice (de exemplu, în caz de lezare a mucoasei gastrice, rezecţia stomacului, distrugere a mucoproteidei de catre autoanticorpi etc.;

c) malabsorbţia vitaminei B_{12} şi acidului foloc în intestinul subţire (de exemplu, în rezecţia jejunului, în enterite, diverticuloză, alcoolism etc.);

d) consumul excesiv al vitaminei B_{12} şi acidului folic (de exemplu, în sarcină, difiloborioză etc);

e) depozitarea insuficientă a vitaminei B_{12}, de exemplu, în afecţiunile difuze ale ficatului - hepatită, ciroză etc.

Deşi a fost demonstrat cu certitudine rolul vitaminei B_{12} ca factor antianemic, totuşi nu poate fi negat şi rolul factorului intrinsec. Astfel, la o serie de bolnavi sau putut pune în evidenţă, atât în ser cât şi în sucul gastric, anticorpi antifactor-intrinsec şi anticorpi anticelule parietale gastriice. În baza acestor probe, anemia pernicioasă sau boala Addison Biermer poate fi connsiderată şi ca o boală autoimună. Sunt cunoscute anemii megaloblastice şi în cazul unei tulburări ale proteinosintezei cu modificarea calitativă şi cantitativă a proteinelor plasmatice care transportă vitamina B_{12}. Pot să apară uneori anemii macrocitare sau chiar megaloblastice în hepatopatiile cronice, mai ales în ciroza hepatică, fiind determinate de diminuarea rezervelor hepatice în vitamina B_{12}.

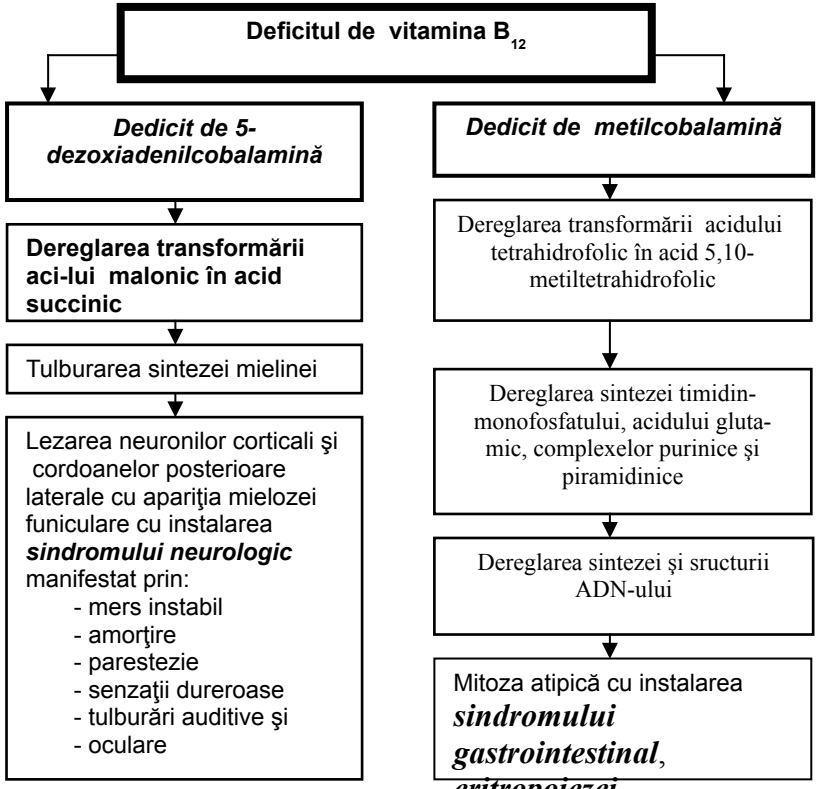

Deficitul de vitamina B12
Dedicit de 5-dezoxiadenilcobalamină
Dedicit de metilcobalamină
Dereglarea transformării aci-lui malonic în acid succinic
Dereglarea transformării acidului tetrahidrofolic în acid 5,10-metiltetrahidrofolic
Tulburarea sintezei mielinei
Dereglarea sintezei timidin-monofosfatului, acidului glutamic, complexelor purinice şi piramidinice
Lezarea neuronilor corticali şi cordoanelor posterioare laterale cu apariţia mielozei funiculare cu instalarea sindromului neurologic manifestat prin:
- mers instabil
- amorţire
- parestezie
- senzaţii dureroase
- tulburări auditive şi
- oculare
Dereglarea sintezei şi sructurii ADN-ului
Mitoza atipică cu instalarea sindromului gastrointestinal, eritropoiezei

Fig. 31.8. Verigile patogenetice ale deficitului de vitamină B_{12}

P a t o g e n i a. E ştiut faptul că structura normală a acizilor nucleici este responsabilă de proliferarea şi maturizarea celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal precum şi de eritrocitopoieza normoblastică.

Carenţa în vitamina B_{12} şi acid folic conduce la dereglări în structura acizilor nucleici cu apariţia următoarelor procese patologice: *a) sindromul anemic, b) sindromul gastrointestinal, c) sindromul neurologic (fig.31.8)*

Sindromul anemic este determinat, pe de o parte, de tulburarea eritrocitopoiezei normoblastice, fiind înlocuită cu cea megaloblastică, ca urmare a carenţei de vitamina B_{12} şi acid folic, pe de altă parte de mecanismul autoimun cu formarea de autoanticorpi antifactor intrinsec şi anticorpi anticelule parietale gastriice ceea ce conduce la distrugerea hematiilor mature.

Medulograma prezintă modificări caracteristice. Măduva osoasă este hiperplazică, de tip megaloblastic. Înlocuirea eritrocitopoiezei normoblasice cu cea megaloblastică (embrionară) se caracterizează prin modificarea maturizării hematiilor cu raportul nucleocitoplasmatic în favoarea citoplasmei şi apariţia megaloblastozei.

De menţionat că megaloblaştii şi megalocitele în anemia deficitară B_{12}, numai după forma lor sunt asemănătoare cu cele ale embrionului, dar din punct de vedere funcţional sunt de calitate inferioară cu un ritm mitotic îtârziat şi cu o distrugere pronunţată a megaloblaştilor în măduva osoasă (are loc instalarea eritrocitopoiezei inefective). În medulogramă sunt prezenţi megaloblaştii bazofili, policromatofili şi mai ales celor oxifili. Într-un număr redus sunt şi eritroblaşti cu maturaţie nucleară normală din care rezultă hematii normale.

Examenul sângelui periferic denotă o anemie foarte pronunţată de tip megaloblastic cu un număr de hematii sub 1.000.000/mm^3 .

În sângele periferic se constată multe celule ale regenerării patologice - *megalocite* care sunt intens colorate (*hipercrome*), cu dimensiuni mari (*macrocite*).

Indicele cromatic e mai mare de 1 (1,4-1,8), determinat de prezenţa în sânge a megaloblaştilor şi megalocitelor – celulelor cu volum mare, de formă eleptică, lipsite de zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obişnuite, hipercromia fiind doar aparentă.

În frotiul sanguin sunt prezente multe eritrocite cu *punctaţie bazofilă, cu corpusculi Jolly, inele Cabot,* poichilocitoza şi anizocitoza (fig.31.9).

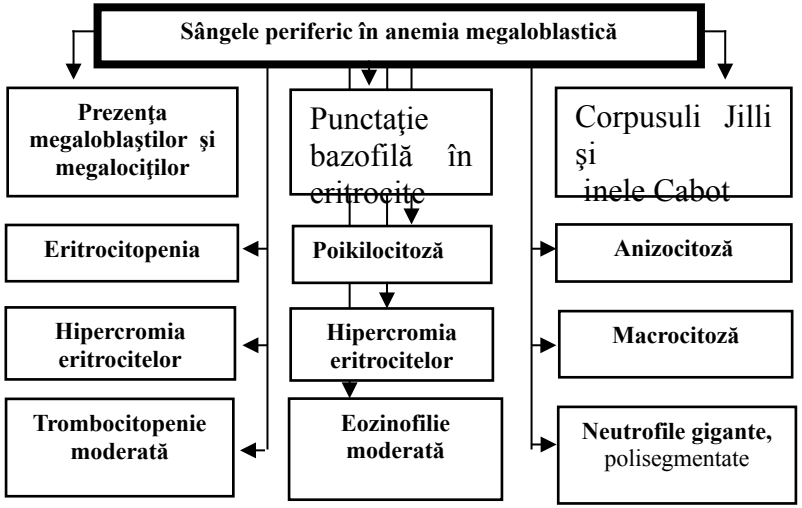


Fig. 31.9. Manifestările hematologice în anemia megaloblastică

Are loc o diminuare a celulelor tinere ale seriei eritrocitare - reticulocitelor şi policromatofilelor. Rezistenţa osmotică a hematiilor este scăzută, durata lor de viaţă nu depăşeşte 40—50 zile.

Numarul total de leucocite este moderat diminuat (3000 - 4000 mm^3). În frotiul sanguin se atestă neutrofile gigante şi polisegmentate, o moderată eozinofilie şi o limfocitoză relativă.

Trombocitele ating limita valorilor inferioare (100.000 120.000mm^3) a numarului lor normal fără să prezinte anomalii funcţionale semnificative.

De menţionat că examenul sângelui periferic poate să argumenteze doar cu aproximaţie apariţia modificărilor mai sus enumerate, deaceea este obligatorie efectuarea puncţiei sternale.

Sindromul gastrointestinal. Vitamina B_{12} împreună cu acidul folic intervine în sinteza acidului metilmalonic - un precursor al bazelor purinice şi pirimidinice, a timinei şi timidinei – constituienţi necesari ai structurii ARN-ului şi AND-ului.

Carenţa aceştor constituienţi în structura acizilor nucleici conduc la apariţia mitozei atipice în celulele cu ritm rapid de multiplicare cum sunt: hematiile, celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, limbii şi glandelor salivare etc., determinând astfel apariţia *sindromului gastrointestinal.*

Acest sindrom se manifestă prin focare inflamator-atrofice ale mucoasei linguale cu depapilarea acesteia, realizând aşa-numita "*glosita Hunter"*. Se produc atrofii ale mucoasei gastrice, esofagului, cavităţii bucale, intestinului subţire, asociate cu dereglări secretorii, tulburări ale absorbţiei intestinale, ceea ce contribuie, în sfârşit, la agravarea deficitului vitaminic (apare cerc vicios).

Sindromul neurologic. O altă formă metabolică activă a vitaminei $B_{12,}$ denumită 5-dezoxiadenozilcobalamină, reglează sinteza acizilor graşi, catalizând sinteza acidului succinic din acidul metilmalonic

Deficitul de 5-dezoxiadenozilcobalamină conduce la mărirea concentraţiei de acid metilmalonic care, pe de o parte, tulbură sinteza mielinei, iar pe de altă parte posedă acţiune lezantă directă asupra axonului.

Se declanşează procesul demielinezant al nervilor periferici, se produce lezarea neuronilor corticali şi celor spinali mai cu seamă a cordoanelor posterioare şi laterale ale măduvei spinării cu declanşarea *sindromului neurologic*, manifestat prin modificări ale sensibilităţii, ataxii şi semne ale mielozei funiculare.

Mieloza funiculară se caracterizează la rândul său prin halucinaţii, mers instabil, parestezii, amorţeli, senzaţii dureroase, tulburări auditive, oculare şi motorii.

Anemia prin carenţa de acid folic

Carenţa de acid folic apare, de regulă, în asociaţie cu carenţa de vitamina B şi vitamina C.

Metabolismul acidului folic. Aacidul folic este constituiit din trei compusi organici: pterină, acid paraaminbenzoic şi acid glutamic. Funcţiile metabolice nu sunt realizate de acidul folic dar de derivaţii săi. Astfel, indeosebi la nivelul ficatului, acidul folic se transformă în acid dihidrofolic, apoi în acid tetrahidrofolic şi, în sfârşit, în acid tetrahidrofolihidroximetilat - donator de grupări metilice.

La toate aceste transformări participă vitamina B_{12} şi vitamina C.

Derivaţii activi ai acidului folic, prin furnizarea de grupări metil, au un rol deosebit în sinteza pirimidinelor mai cu seamă în transformarea uracilului în timina şi apoi în transformarea timinei în timidină.

Acidul folic intervine, prin derivaţii săi activi, în metabolismul acizilor nucleici, contribuiind la efectuarea normala a mitozelor, în sinteza complexelor pirimidinice, iar împreună cu vitamina B^{12} - în sinteza timidinfosfatului şi uridinfosfatului precum şi în sinteza complexelor purinice, histidinei, acidului glutamic şi a altor compusi organici vitali.

Spre deosebire de vitamina B_{12}, intervenţia acidului folic în metabolismul fosfolipidelor este mult mai redusă.

Sursele alimentare de acid folic sunt plantele verzi şi organele animale (ficatul, rinichii). De menţionat că acidul folic, sintetizat de bacteriile enterale, în intestin nu se absorbe. Necesităţile zilnice în acid folic pentru un adult sunt în medie de 50 micrograme.

Rezervele organismului în acid folic sunt foarte reduse şi alcătuiesc o valoarea aproximativă a 100 de raţii zilnice, depozitate mai ales în ficat.

Absorbţia acidului folic are loc în jejun şi ileon, fiind independentă de secreţia gastrică acidă şi fără intervenţia vre-unui factor proteinic analog factorului intrinsec.

Cea mai uşor absorbită este forma libera a acidului folic, eliberată din compuşii organici alimentari în urma acţiunii enzimatice a conjugazelor, produse de enterocite.

E t i o l o g i a. Cauzele anemia prin carenţa de acid folic

sunt tulburările de absorbţie, apărute în enteropatiile cronice cu sindrom de *malabsorbţie,* stenozele jejunale sau ileale, infestare cu lamblii etc.

La instalarea carenţei acidului folic în organism poate să contribuie şi necesităţile crescute în acid folic pentru metabolismul celular, cantitatea redusa a rezervelor din ficat, precum şi suprimarea procesului de sinteză a acidului folic.

Chiar dacă enterocitele î-şi menţin funcţiile de absorbţie, carenţa în acid folic poate să apară în rezultatul consumului competitiv de către flora microbiană patologică.

Se poate constata carenţa de acid folic şi în sarcină, mai cu seamă în cazul în care consumul exagerat al acestuia este asociat cu diminuarea rezervelor hepatice. Alături de dereglarea funcţiei de absorbţie a enterocitelor, în anemia prin carenţa de acid folic mai intervine şi deficitul enzimatic cu scăderea conjugazelor, ce elibereaza acidul folic din compuşii organici alimentari precum şi în cazul unei tulburari a transformării acidului folic în derivaţii activi (acid folinic, acid tetrahidrofolic).

Modificările morfologice consecutive tulburării metabolismului acidului folic sunt, în general, asemănătoare cu cele apărute în anemia prin carenţa vitaminei B_{12} cu unele variante, determinate de factorii etiologici şi de cei patogenetici.

De exemplu, în carenţa de acid folic lipseşte gastropatia atrofică şi fenomenele neurologice. În schimb, leziunile glosofaringiene şi esofagiene sunt mult mai exprimate.

Modificările în sângele periferic, apărute în anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic, sunt asemănătoare sau chiar identice cu cele din anemia pernicioasa; se constată macrocitoză, anemie hipercromă, anizocitoză, micşorarea numărului de reticulocite, trombocitopenie şi leucocitopenie. În măduva osoasă - megaloblastoză.

Ca aspecte mai specifice, uneori pe frotiul sanguin se observă eritroblaşti oxifili - situaţie neobişnuită în anemiile megaloblastice prin deficit de vitamina B_{12}.

Prin urmare, carenţa de acid folic trebuie suspicionată în toate anemiile severe întâlnite la bolnavi cu sindrom de malabsorbţie sau în hepatopatii cronice, la gravide etc., mai ales în cazul în care se constată sindromul gastrointestinal, modificări glosofaringiene şi esofagiene exprimate.

E. Dereglări ale maturaţiei hematiilor datorate carenţei de elemente necesare procesului de biosinteză a htmoglobinei

Anemiile prin carenţa de fier sunt determinate de carenţa în fier - element absolut necesar procesului de biosinteză a hemoglobinei şi eritrocitopoiezei.

Metabolismul fierului a fost detaliat studiat cu ajutorul fierului marcat (Fe^{59}). Studierea pistei parcurse în organism de fierul radioactiv a dat posibilitate de a preciza mecanismul absorbţiei, transportului plasmatic, depozitării, utilizării şi eliminării fierului în condiţii normale şi patologice (fig. 31.10, 31.11,31.12).

În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 4 – 4,5g. Dintre acestea 69% revine fierului bivalent din hemoglobină,28% - fierului depozitat, iar 3% intră în compoziţia mioglobinei şi enzimelor heminice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

Fierul depozitat (28%) se află: în măduvă osoasă (10%), splină şi muşchi (10%), ficat (8%). Ferul depozitat în ficat, splină şi muşchi este înglobat în feritină şi hemosiderină. Hemosiderina reprezintă feritină deproteinezată şi denaturată ce se conţine în macrofage şi celulele Kupfer.

Necesităţile zilnice de fier constituie 10mg pentru bărbaţi şi 20mg pentru femei . În stomac, prin acţiunea acidului clorhidric şi pepsinei fierul anorganic (hidroxid feric) sau organic (combinat cu proteine) este eliberat din alimente.

În mediul acid şi sub acţiunea substanţelor reductoare (acid ascorbic, acid citric etc.) fierul trivalent este transformat în fier bivalent.

Absorbţia fierului începe în duoden şi în partea proximală a jejunului. În enterocit, fierul bivalent (Fe^{++}) stimulează sinteza unei proteine - *apoferitina,* care se combină labil cu fierul şi se transformă în *feritină.*

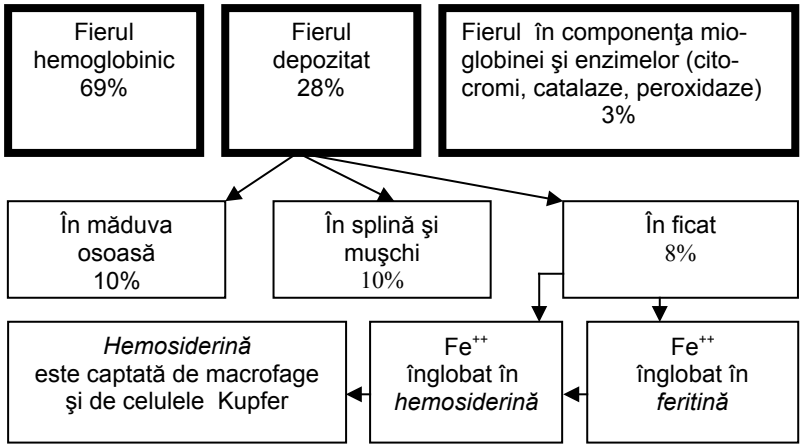

Fierul hemoglobinic 69%
Fierul depozitat 28%
Fierul în componenţa mio-globinei şi enzimelor (cito-cromi, catalaze, peroxidaze) 3%
În măduva osoasă 10%
În splină şi muşchi 10%
În ficat 8%
Hemosiderină este captată de macrofage şi de celulele Kupfer
Fe++ înglobat în hemosiderină
Fe++ înglobat în feritină

Fig. 31.10. Repartizarea fierului în organism

Moleculele de feritină se deplasează spre polul vascular al celulei epiteliale, unde predau fierul unei *betalipoproteine plasmatice* transportoare, numita *transferină.* Aceasta este sintetizată în ficat, are masa moleculara 90.000 şi nu trece filtrul renal.

Transferina transportă 85% din fier la *măduva roşie* a oaselor şi 15% la depozite: ficat, splină, muşchi şi la toate celulele organismului.

În măduva roşie, transferina cedează fierul celulelor *reticulare macrofage,* unde fierul este preluat labil, ca şi în enterocite, de o apoferitină şi combinându-se cu ea devine feritină. Celulele reticulare transmit fierul eritroblaştilor. Astfel, fierul ajuns la eritroblaşti, printr-un şir de reacţii enzimatice este integrat în molecula de *hemoglobină.*

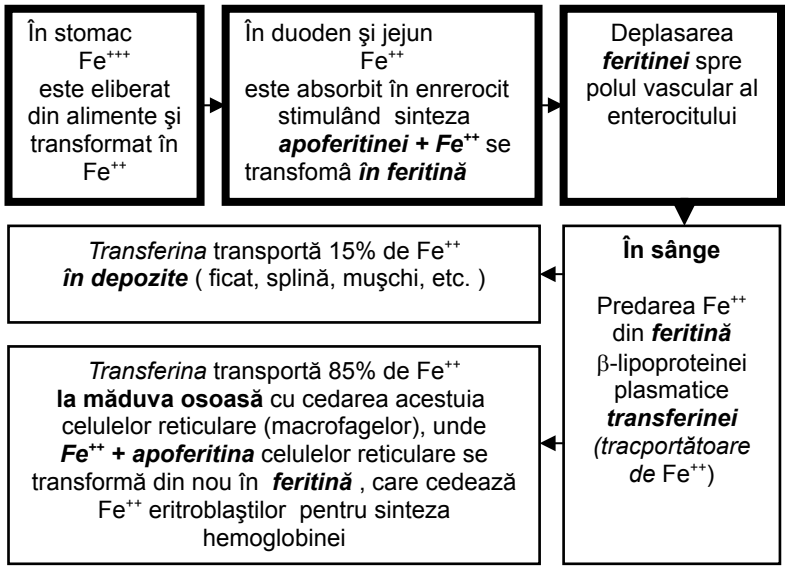

În stomac
Fe+++
este eliberat din alimente şi transformat în Fe++
În duoden şi jejun
Fe++
este absorbit în enrerocit stimulând sinteza apoferitinei + Fe++ se transfomă în feritină
Deplasarea feritinei spre polul vascular al enterocitului
În sânge
Predarea Fe++ din feritină β-lipoproteinei plasmatice transferinei (tracportătoare de Fe++)
Transferina transportă 15% de Fe++ în depozite (ficat, splină, muşchi, etc.)
Transferina transportă 85% de Fe++ la măduva osoasă cu cedarea acestuia celulelor reticulare (macrofagelor), unde Fe++ + apoferitina celulelor reticulare se transformă din nou în feritină , care cedează Fe++ eritroblaştilor pentru sinteza hemoglobinei

Fig. 31.11. Circuitul ferului exgen în organism

În organism există două circulaţii ale fierului, una pornită de la absorbţia enterală a fierului exogen, iar alta e (*circulaţia fierului* „turnover") exclusiv internă, destinată reutilizării fierului endogen (schema la p.). Această circulaţie este deosebit de intensă. Zilnic sunt vehiculate peste 30—40 mg între diversele sectoare, cu treceri de la starea ionică la cea combinată organic cu feritina, transferina, hemoglobina, mioglobina, citocromii. Circuitul fierului este aproape inchis, excreţia fiind echivalentă cu absorbţia.

Excreţia de fier se produce prin bilă, prin descuamarea enterocitelor, celulelor pielii, prin transpiraţie, iar la femei şi prin hemoragii menstruale.

Reglarea absorbţiei de fier depinde de gastroferină, de gradul activităţii eritropoietice şi mai ales de rezervele de fier sub formă de feritină.

Aportul mai mare de fier conduce la o sinteză rapidă şi crescută de apoferitină, absoarbindu-se mai mult fier. În cazul în care necesităţile de fier ale orgamsmului sunt satisfăcute,toată apoferitina din celulele mucoasei intestinale este încărcată cu fier.

Aşadar, în cazul în care există o cantitate crescută de feritină intracelulară, nu mai are loc sinteza de apoferitină şi absorbţia de fier încetează. Se produce un „blocaj al mucoasei"intestinale. Dacă ulterior apar din nou necesităţi de fier în organism, se produce deblocarea celulelor mucoasei intestinale şi fierul din feritină este eliberat şi preluat de transferina din sânge.

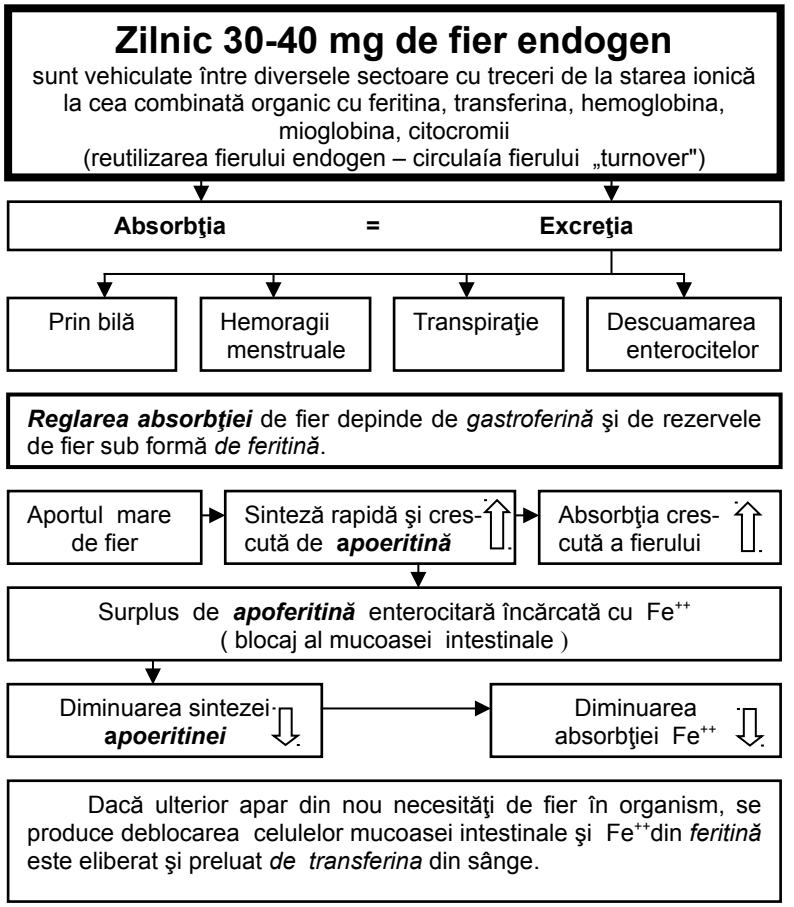

Zilnic 30-40 mg de fier endogen
sunt vehiculate între diversele sectoare cu treceri de la starea ionică la cea combinată organic cu feritina, transferina, hemoglobina, mioglobina, citocromii
(reutilizarea fierului endogen – circulaía fierului „turnover")
Absorbţia = Excreţia
Prin bilă
Hemoragii menstruale
Transpiraţie
Descuamarea enterocitelor
Reglarea absorbţiei de fier depinde de gastroferină şi de rezervele de fier sub formă de feritină.
Aportul mare de fier
Sinteză rapidă şi crescută de apoeritină
Absorbţia crescută a fierului
Surplus de apoferitină enterocitară încărcată cu Fe++
(blocaj al mucoasei intestinale)
Diminuarea sintezei apoeritinei
Diminuarea absorbţiei Fe++
Dacă ulterior apar din nou necesităţi de fier în organism, se produce deblocarea celulelor mucoasei intestinale şi Fe++din feritină este eliberat şi preluat de transferina din sânge.

Fig. 31. 12. Cirulaţia fierului endogen în organism

E t i o l o g i a. Cauzele ce pot provoca anemiile feriprive pot fi foarte variate (

1. Aportul scăzut, de exemplu alimentaţia săracă în fier.

2. Pierderi de fier, de exemplu în sângerări cronice repetate, ulcer, cancer gastric, hemoroizi etc.).

3. Absorbţia dereglată a fierului bivalent în tractul gastrointectinal. Tulburarea acestui proces se atestă în gastrite cronice, enterocolite cronice, rezecţii de stomac şi duoden etc.

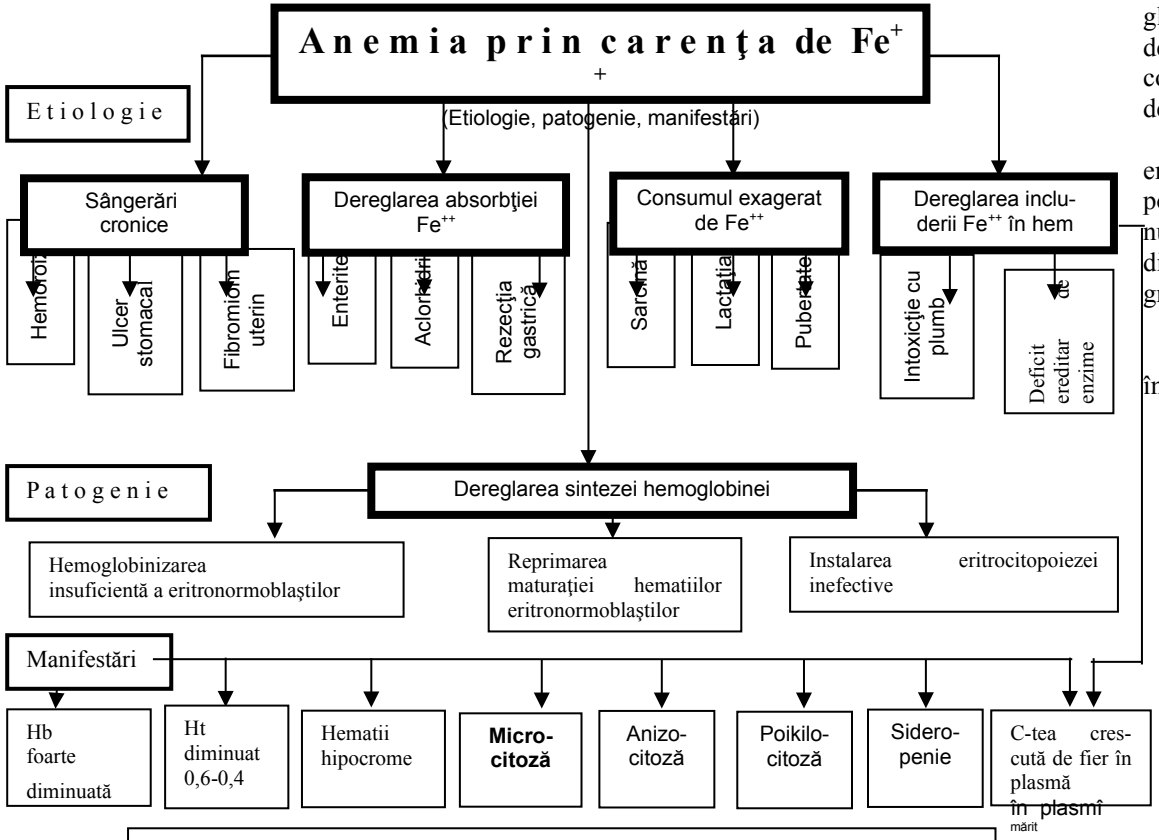
4. Necesitatea crescută a organismului în fier cu consum exagerat al acestuia, de exemplu la prematuri, sugari, la adolescenţi, în sarcină, în perioada de alăptare.

5. Diminuarea sintezei transferazei (în hepatite cronice) cu depunerea fierului în ţesuturi, ceea ce conduce la un transpot insuficient al acestuia la măduva osoasă.

6. Tulburarea depozitării fierului (în hepatite, ciroza ficatului).

7. Tulburarea utilizării fierului din rezerve (în boli inflamatorii cronice sau infecţii cronice, în cazul în care fierul este captat de către celulele sistemului macrofagal).

8. Încorporarea defectuoasă a fierului în molecula de hemoglobină, aparută ca rezultat al insuficienţei hemsintetazei, ceea ce tulbură cuplarea fierului cu protoporfirina în sinteza hemului. Anemiile apărute în asemenea condiţii sunt denumite *sideroacrestice* şi,de regulă, constatate în intoxicaţii cu plumb, oxid de carbon, cianuri, fluor, carenţele de piridoxină şi în alte situaţii în care are loc inhibiţia activităţii hemsintetazei.



Fif. 31.13. Etiologia, patogenia şi manifestările hematologice în anemia feriprivă

P a t o g e n i a. Deficitul de fier în plasmă şi în celulele organismului conduce la micşorarea cantităţii fierului în mitocondrii eritrocariocitelor din măduva osoasă. Aceasta la rândul său inhibă sinteza hemului, precum şi combinarea acestuia cu globina, ceea ce conduce la diminuarea sintezei hemoglobinei. Mai mult ca atât, deficitul de fier tulbură şi sinteza unor enzime: catalazei, glutationperoxidazei din eritrocite, precum şi citocromilor şi mioglobinei din celulele organelor parenchimatoase.

Insuficienţa acestor enzime, mai cu seamă, în eritrocite conduce la apariţia hipoxiei hemice şi tisulare cu declanşarea proceselor atrofice şi distrofice, exprimate prin atrofii ale celulelor epiteliale ale tractului digestiv, prin parestezii gustative, fisuri ale comisurii gurii, dureri şi arsuri în gât.

Sinteza insuficientă de enzime antiperoxidante: catalazelor, peroxidazelor, glutationperoxidazelor duce la micşorarea rezistenţei hematiilor la acţiunea peroxizilor cu declanşarea hemolizei şi cu scurtarea duratei de viaţă a acestora. În anemia feriprivă se mai constată şi alte simptome: paloare, păr friabil, unghiile devin plate, concave şi se rup uşor, determinate de procesele atrofice şi de cele distrofice (fig.31.14.).

În măduva roşie se constată o hiperplazie eritroblastică moderată cu predominanţa eritroblaştilor bazofili şi policromatofili. Se măreşte numărul de eritrocite bazofile şi policromatofile. Un semn caracteristic în măduva roşie pentru anemia feriprivă e micşorarea numărului de *sideroblaşti* – eritrocariocite ce conţin în citoplasmă granule de fier, repartizate difuz. În normă 20-40% din sideroblaşti conţin granule unitare, iar în anemiile feriprive aceste granule practic nu sunt depistate.

Seria granulocitară este uneori moderat deviată spre stânga.

Hemograma. Numarul total de eritrocite este totdeauna sub 4.000.000/mm^3, mai frecvent în jur de 3.000.000/mm^3.

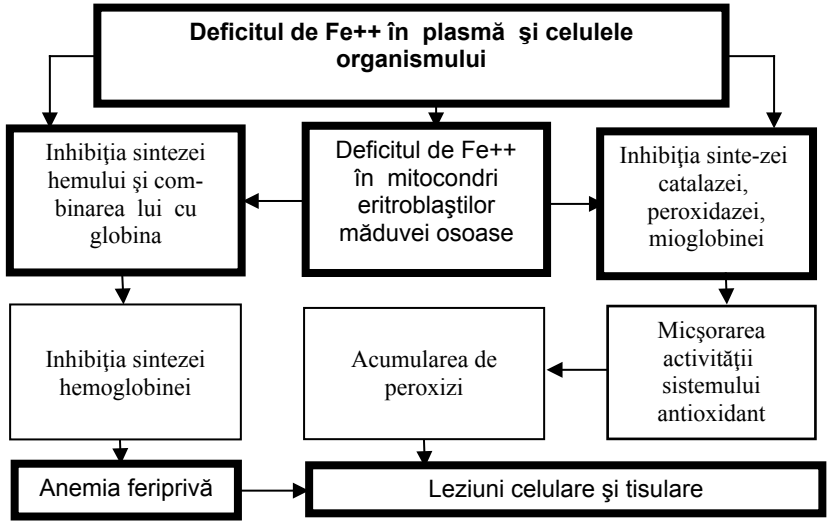

Deficitul de Fe++ în plasmă şi celulele organismului
Inhibiţia sintezei hemului şi combinarea lui cu globina
Deficitul de Fe++ în mitocondri eritroblaştilor măduvei osoase
Inhibiţia sinte-zei catalazei, peroxidazei, mioglobinei
Inhibiţia sintezei hemoglobinei
Acumularea de peroxizi
Micşorarea activităţii sistemului antioxidant
Anemia feriprivă
Leziuni celulare şi tisulare

Fig.31.14. Patogenia leziunilor celulare şi tisulare în anemiei prin deficit de fier

Micşorarea numărului de eritrocite se poate explica, pe de o parte, prin micşorarea activităţii proliferative a măduvei osoase, iar pe de altă parte prin intensificarea eriptopoiezei inefective.

De menţionat că mecanismul patogenetic primordial în anemiile feriprive este tulburarea sintezei hemogobinei. Cantitatea de hemoglobină scade mai pronunţat (sub 60g/l) în comparaţie cu numărul scăzut de eritrocite care au un aspect caracteristic - inelar („anulocite"), determinat de extinderea zonei centrale clare a acestora. Indicele cromatic subunitar (0,5- 0,7) indică *anemie hipocromă,* iar diametru redus al hematiilor (5 - 6 microni) – *anemie microcitară* (fig.31.15.).

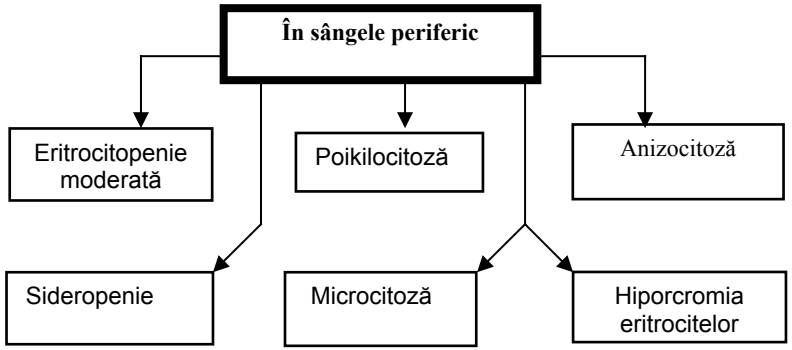


Fig. 31.15. Manifestările hematologice în anemia prin carenţă de fier

Din cauza microcitozei hematocritul este scăzut, chiar dacă numarul de hematii este aproape de valorile normale.

Conţinutul de reticulocite în anemiile feriprive poate fi în limitele valorilor normale (2‰), iar uneori mărit (în cazul în care bolnavii au fost supuşi tratamentului specific cu preparate de fier). Mărirea numărului de reticulocite poate fi constatat şi în sângerări. O astfel de mărire a numărului de reticulocite (reticulocitoză) e considerată ca o reacţie compensatorie.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei

Durata de viaţă a hematiilor este de circa 120 de zile. În condiţii normale, pocesul de eritrocitopoiezã este perfect echilibrat cu procesul de hemoliză fiziologică.

Hemoliza fiziologică. Membrana eritrocitară reprezintă principala structură celulară de care depinde intergritatea eritrocitului. Ea este formată dintr-un dublu strat lipoproteic, dispune de o bogată compoziţie biochimică şi de un strict aranjament al componentelor moleculare. Aceste proprietăţi biochimice şi structurale îi asigură eritrocitului forma specifică de disc biconcav şi capacitatea de a fi flexsibil, rezistent la solicitările mecanice şi suficient de elastic.

În cele 120 zile de supravieţuire, eritrocitele din circulaţie sunt supuse diverselor acţiuni fizice şi chimice. În decursul celor 4 luni de existenţă, eritrocitele de circa 500 000 de ori traversează circulaţia sanguină şi parcurg o distanţă de circa 150—200 km din care aproape jumătate prin capilare cu un diametru mai mic decât diametrul propriu. Realizând aceste traversări, eritrocitul normal este supus unor deformări structurale reversibile ale integrităţii membranei sale.

Aceasta se întâmplă, de exemplu, în splină, unde eritrocitele traversează fenestraţiile înguste care separă cordoanele de sinusurile splenice. Mai mult ca atât, în splină hemaiile circulă extrem de lent.

Eritrocitele bătrâne, traversând prin aceste fenesraţii înguste, î-şi pierd o parte din suprafaţa sa, sunt lipsite de capacitatea de a-şi reînnoi forma, structura, factorii necesari proceselor metabolice intraeritrocitare, devin fragile cu elasticitate şi flexibilitate redusă. Astfel eritrocitele îmbătrânite î-şi pierd valoarea funcţională, devin inutile şi sunt reţinute în splină şi supuse unui stres metabolic insuportabil. Antigenicitatea determină un răspuns autoimun cu formarea de autoanticorpi care învălesc eritrocitele şi influenţează fixarea lor pe receptorii macrofagelor splenice cu fagocitarea hematiilor îmbătrânite de către macrofage, procesul fiind denumit *hemoliză fiziologică intracelulară (extravasculară).*

De menţionat că hemoliza fiziologică a eritrocitelor îmbătrânite este efectuată prin eritrofagocitoză şi de către macrofagele circulante (monocite), precum şi de către granulocite (neutrofile şi eozinofile).

Macrofagele se găsesc pretutindeni în organism, astfel că eritrofagocitoza şi catabolismul hemoglobinei au loc la orice nivel, dar mai cu seamă în zonele de stază sau circulaţie încetinită, în care macrofagele se găsesc în număr mai mare (de ex., în sinusoidele medulare, în cele splenice, hepatice etc.).

La nivelul splinei sunt reţinute şi distruse atât eritrocitele cu diverse defecte intracelulare: resturi nucleare (corpi Howell-Jolly), cu Hb denaturată intraeritrocitar (corpi Heinz), granulaţii de fier (siderocite), cât şi un număr variat de eritrocite cu defecte de formă (poikilocite, acantocite, sferocite, ovalocite, schizocite, etc.).

În condiţii normale, rolul splinei este secundar în eliminarea eritrocitelor îmbătrânite, rolul ficatului fiind, mult mai amplu, întrucât debitul sanguin este de multe ori mai mare decât al splinei. Prin ficat traversează 55% din sângele debitat de inima şi numai 5% prin filtrul splenic. Totuşi, trebuie de menţionat faptul că în ficat sunt reţinute numai eritrocitele foarte deformate.

În circulaţia sanguină circa 5-10% dintre eritrocite îmbătrânite cu deformări pronunţate mai cu seamă cele ce au rezistenţă globulară mică pot fi supuse procesului de distrugere în mod normal chiar la traversarea acestora prin capilare, sau la acţiunea forţelor hidrodinamice asupra acestor hematii fragile.

O altă legitate care trebuie să fie memorizată e faptul că în condiţii fiziologice, pierderile de hematii îmbătrânite sunt înlocuite de o producţie egală de reticulocite în măduva osoasă, menţinându-se astfel numărul normal de hematii în circulaţia sanguină.

În condiţii patologice locul de distrugere este în mare măsură influenţat de gradul alterărilor hematiilor. De exemplu, în alterări memranare eritrocitare uşoare şi moderate distrugerea are loc în splina, la o alterare de un grad mai mare la procesul de distrucţie participă alături de splină şi ficatul, iar când agresiunea este foarte severă hemoliza este intravasculară difuză.

Hemoliza patologică

Spre deosebire de hemoliza fiziologică, care se răsfrânge numai asupra unui lot redus de eritrocite şi se limitează numai la eritrocitele ce au atins limita lor de existenţă (~120 de zile),. hemoliza patologică reprezintă o distrugere a unui număr supranormal de hematii pe unitate de timp şi se răsfrânge fără deosebire asupra tuturor eritrocitelor existente în circulaţie şi măduva

osoasă, provocând distrugerea prematură şi scurtarea duratei de viaţă a hematiilor. Răspunsul promt al organismului la o asemenea distrugere de hematii pate fi compensată de o regenerare medulară cu menţinerea numărului normal de hematii procesul fiind denumit *hemoliză compensată.*

Dacă capacitatea măduvei osoase de a acoperi pierderile de eritrocite este depăşită e vorba de o *hemoliză necompensată* denumită şi *hemoliză patologică, hiperhemoliză.* Se instalează aşa-numita *anemie hemolitică.*

Clasificarea anemiilor hemolitice

După etiologie deosebim:

- *anemii hemolitice endoeritrocitare,* cauzate de factori endoeritrocitari şi *anemii hemolitice exoeritrocitare*, provocate de factori exoeritrocitari (fig.31.16.).

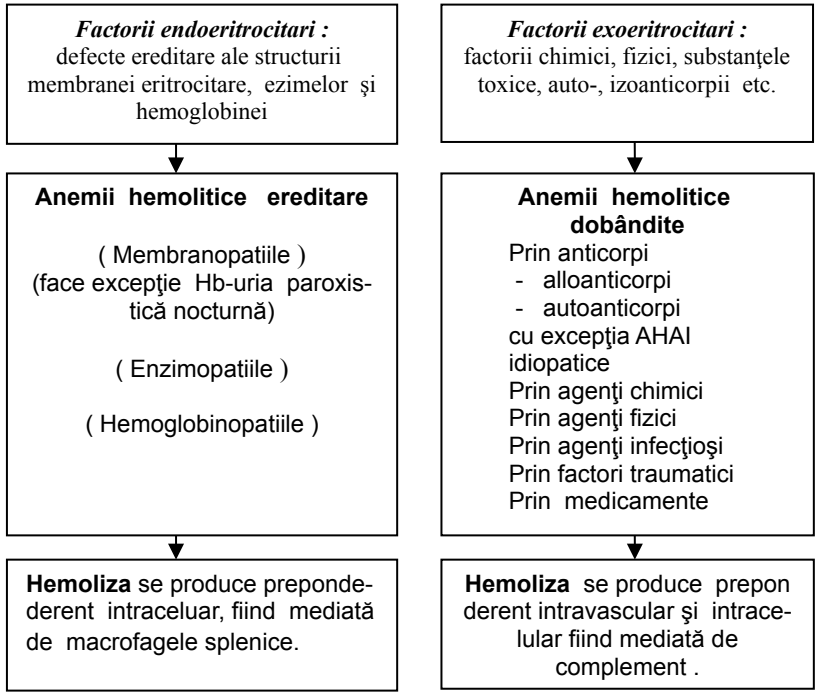

Factorii endoeritrocitari :
defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare, ezimelor şi hemoglobinei
Factorii exoeritrocitari :
factorii chimici, fizici, substanţele toxice, auto-, izoanticorpii etc.
Anemii hemolitice ereditare
(Membranopatiile)
(face excepţie Hb-uria paroxis-tică nocturnă)
(Enzimopatiile)
(Hemoglobinopatiile)
Anemii hemolitice dobândite
Prin anticorpi
- alloanticorpi
- autoanticorpi
cu excepţia AHAI idiopatice
Prin agenţi chimici
Prin agenţi fizici
Prin agenţi infecţioşi
Prin factori traumatici
Prin medicamente
Hemoliza se produce prepondederent intraceluar, fiind mediată de macrofagele splenice.
Hemoliza se produce prepon derent intravascular şi intracelular fiind mediată de complement .

Fig. 31.16. Clasificarea etiopatogenetică a hiperhemolizei

Anemiile hemolitice endoeritrocitare sunt cele cu dereglarea eritrocitopoiezei, cu producerea unor eritrocite cu defecte sructurale determinate de factorii endoeritrocitari şi în totalitate sunt *anemii hemolitice ereditare* (cu excepţia hemoglobinuriei paroxistice nocturne, în care alterarea structurală a membranei se produce în cursul vieţii).

Anemiile hemolitice exoeritrocitare sunt dobândite în cursul vieţii şi determinate de alterări ale mediului de viaţă a eritrocitelor (plasmei sau vaselor) şi de acţiunea factorilor mediului ambient - agenţi chimici fizici infecţioşi, factori traumatici etc,. fiind în totalmente *anemii hemolitice dobândite* cu excepţia anemiei hemolitice autoimune idiopatice, care apare în circumstanţe etiopatogenetice evocatoare.

Anemiile hemolitice ereditare *(endoeritrocitare)*

De menţonat că anemiile hemolitice ereditare (membranopatiile, hemoglobinopatiile şi enzimopatiile), provocate de factori endoeritrocitari, au fost descrise şi parţial explicate în subcapitolul "Tulburările maturaţiei hematiilor". Am ţinut cont de fapul că hiperhemoliza patologică intracelulară, cauzată de factorii endoeritrocitari şi constatată în aceste maladii ereditare apare secundar ca rezultat al dereglării maturaţiei eritrocitelor, primar fiind dereglată eritrocitopoieza. Prin urmare procesul de hiperhemoliză apare ca un sindrom secundar, ca un efect determinat de cauza primară – dereglarea matutaţiei hematiilor.

Etiologia şi patogenia. Orice anemie hemolitică, indiferent că este de cauză endoeritrocitară, cât şi cele de cauză exoeritrocitară, totdeauna sunt însoţite de o alterare a membranei eritrocitare, iar ca consecinţă se modifică forma, plasticitatea, flexibilitatea hematiilor cu instalarea hiperhemolizei. Hemoliza provocată de factori endoeritrocitari se produce preponderent intraceluar, fiind implicate mai multe mecanisme etoipatogenetice (fig.31.17).

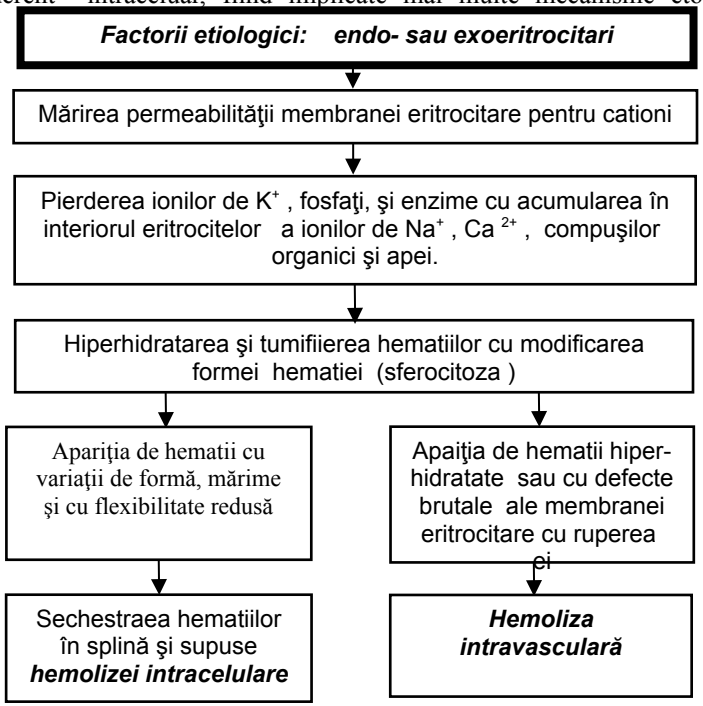

Factorii etiologici: endo- sau exoeritrocitari
Mărirea permeabilităţii membranei eritrocitare pentru cationi
Pierderea ionilor de K+ , fosfaţi, şi enzime cu acumularea în interiorul eritrocitelor a ionilor de Na+ , Ca 2+ , compuşilor organici şi apei.
Hiperhidratarea şi tumifiierea hematiilor cu modificarea formei hematiei (sferocitoza)
Apariţia de hematii cu variaţii de formă, mărime şi cu flexibilitate redusă
Apaiţia de hematii hiperhidratate sau cu defecte brutale ale membranei eritrocitare cu ruperea ei
Sechestraea hematiilor în splină şi supuse hemolizei intracelulare
Hemoliza intravasculară

Fig.31.17. Mecanismele hemolizei prin defect de membrană

A. Defectele asociate cu membrana eritrocitară *care la rândul lor* includ:

a) ataşarea unor proteine serice la membrana eritrocitară, de ex., molecule de anticorpi (IgG), molecule de complement (fracţiunea C_3b) sau ambele. Macrofagele „recunosc" şi reţin eritrocitele pe care sunt fixate aceste proteine. *Hemoliza intracelulară mediată de IgG.* Anticorpii IgG se leagă pe antigenele eritrocitare prin segmentul Fab, iar extremităţile Fc ale moleculelor de IgG rămân libere şi pot fi ataşate pe receptorii fagocitelor respective (granulocitelor neutrofile şi monocitelor din circulaţie şi macrofagelor din unele ţesuturi si organe).

De menţionat că nu toate eritrocitele care aderă la macrofage sunt fagocitate. Aceasta se explică prin faptul că macrofagul poate îngloba un anumit număr de eritrocite, celelate fiind disprinse de pe macrofag. Unele dintre hematii, care rămân nemodificate, vor păstra o durată normală de viaţă. Altele pot fi supuse fagocitozei parţiale cu pierderea unei suprafeţe limitate din membrană, ceea ce determină modificarea mărimei şi formei hematiei. Ele devin microsferocite rigidizate, care vor fi reţinute în splină şi supuse din nou hemolizei intracelulare.

Hemoliza intracelulară mediată de C_{3b}

IgM sunt anticorpii capabili să fixeze cnmplementul pe eritrocite. Structura lor de stea cu 5 braţe permite, fixarea moleculelor de C_{1q}.

Anticorpii (IgM) posedă capacitatea maximă de cuplare cu antigenele specifice la temperatură scăzută, fiind numiţi „anticorpi la rece". IgM, fixate pe eritrocite, captează incontinuu moleculele de C_{1q} din plasmă. Ajunse în acest mod pe eritrocite moleculele de C_{1q} se activează şi iniţiază cascada reacţiilor căii clasice de activare a complementului. Principala etapă pentru hemoliză este ataşarea componentului C_3 pe eritrocit. Acesta din urmă, este scindat de „convertaza C4b2a" în fragmentele C_{3a} (care trec în plasmă) şi în fragmentele C_{3b} (care rămân pe eritrocit).

Formarea compusului C_3b joacă rolul primordial în soarta eritrocitului, întrucât el se poate complexa cu convertaza căii clasice pentru a forma un compus enzimatic trimolecular - C4b2a3b, care activează componentul C_5, deschizând astfel calea formării unităţii finale de citoliză („complexul de atac al membranei"- C_{56789}). Vezi şi *Sistemul complimentului* Vol.1. p.180.

Încorporarea eritrocitelor în macrofage şi procesele intracelulare ce urmează după această încorporare determină mai întâi de toate alterarea membranei eritrocitare, urmată de precipitarea intracelulară a hemoglobinei, de catabolizarea eritrocitelor fagocitate şi a hemoglobinei cu descompunerea hemului şi globinei etc., care, în ansambu, explică apariţia unor simptome clinice şi biochimice caracteristice hemolizei intracelulare:

mărirea în volum a splinei (*splenomegalia*),

creşterea cantităţii de bilirubină indirectă în sânge (*hiperbilirubiemia indirectă*),

creşterea cantităţii de stercobilină eliminată cu materiile fecale,

creşterea cantităţii de urobilinoizi eliminaţi cu urina etc.

b) alterări de formă şi de plasticitate ale hematiilor care pot să apară la traversarea acestora prin vasele sanguine cu diametru mult mai mic decât propriul diametru, ceea ce le supun unor modificări de formă cu sechestrarea hematiilor în splină şi distrugerea lor prin hemoliza intracelularlă.

c) modificări ale permeabilităţii membranei pentru cationi care pot să apară la scăderea proceselor generatoare de energie, de exemplu la diminuarea ATP-lui, ceea ce va conduce la o diminuare a expulzării active a ionilor de Na^+ din eritrocit cu acumularea pasivă a ionilor de Na^+ şi apei în interiorul eritrocitului. Aceasta va contribuii la modificarea formei eritrocitului cu tendinţa celulei de lua forma sferică şi scăderea plasticităţii hematiilor, favorizând sechestrarea şi distrugerea lor intracelulară. În cazul în care modificările permiabilităţii membranei sunt mai severe, are loc mărirea volumului eritrocitelor, scăderea rezistenţei membranei eritrocitare umflarea şi distrugerea hematiilor in interiorul vaselor (hiperhemoliza intravasculară).

d) modificări ale proprietăţilor chimice ale membranei eritrocitare la fel pot determina scăderea rezistenţei membranei eritrocitare. De exemplu, blocarea sau oxidarea grupărilor sufhidrilice din membrana eritrocitară dereglează transportul şi metabolismul glucozei, precum şi permeabilitatea membranei pentru cationi. Mai mult ca atât, substanţele care reacţionează cu grupărilre sufhidrilice din membrana eritrocitară au proprietatea de a reacţiona şi cu grupările – SH ale globinei. Oxidarea grupărilor – SH duce la apariţia corpusculilor Heinz pin precipitarea hemoglobinei, favorizând sechestrarea acestor hematii fragile în splină şi distrugerea lor intracelulară. Vezi şi *„Dereglări ale maturaţiei hematiilor". " Membranopatiile".*

B. Anomalii ale enzimelor eritrocitare.

De exemplu, insuficienţa enzimatică a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, glutationreductazei, glutationsintetazei etc.(responsabile de realizarea proceselor energetice în eritrocite) duce la alterarea hematiilor şi la scurtarea duratei lor de viaţă. Vezi şi subcapitolul *„Dereglări ale maturaţiei hematiilor" „Enzimopatiile".*

C. Anomaliile hemoglobinei pot determina scăderea elasticităţii şi rezistenţei globulare prin:

a) prezenţa hemoglobinei S, care măreşte vâscozitatea conţinutului hematic, modifică forma, elasticitatea şi flexibilitatea hematiilor, ceea ce conduce la sechestraea şi liza intracelulară a hematiilor.

b) prezenţa corpusculilor Heinz, care reduc de asemenea plasticitatea hematiei cu reţinerea ei în splină şi dictrugerea intracelulară. Vezi şi subcapitolul *„Dereglări ale maturaţiei hematiilor" „Hemoglobinopatiile".*

Anemiile hemolitice dobândite

Anemiile hemolitice dobândite sunt anemiile declanşate în cursul vieţii de factori care pot produce hemoliza intravasculară şi se găsesc în afara eritrocitelor.

Etiologia şi patogenia. Factorii cauzali pot fi de diferită origine: fizici, mecanici, chimici infecţioşi etc (fig. 31.18.).

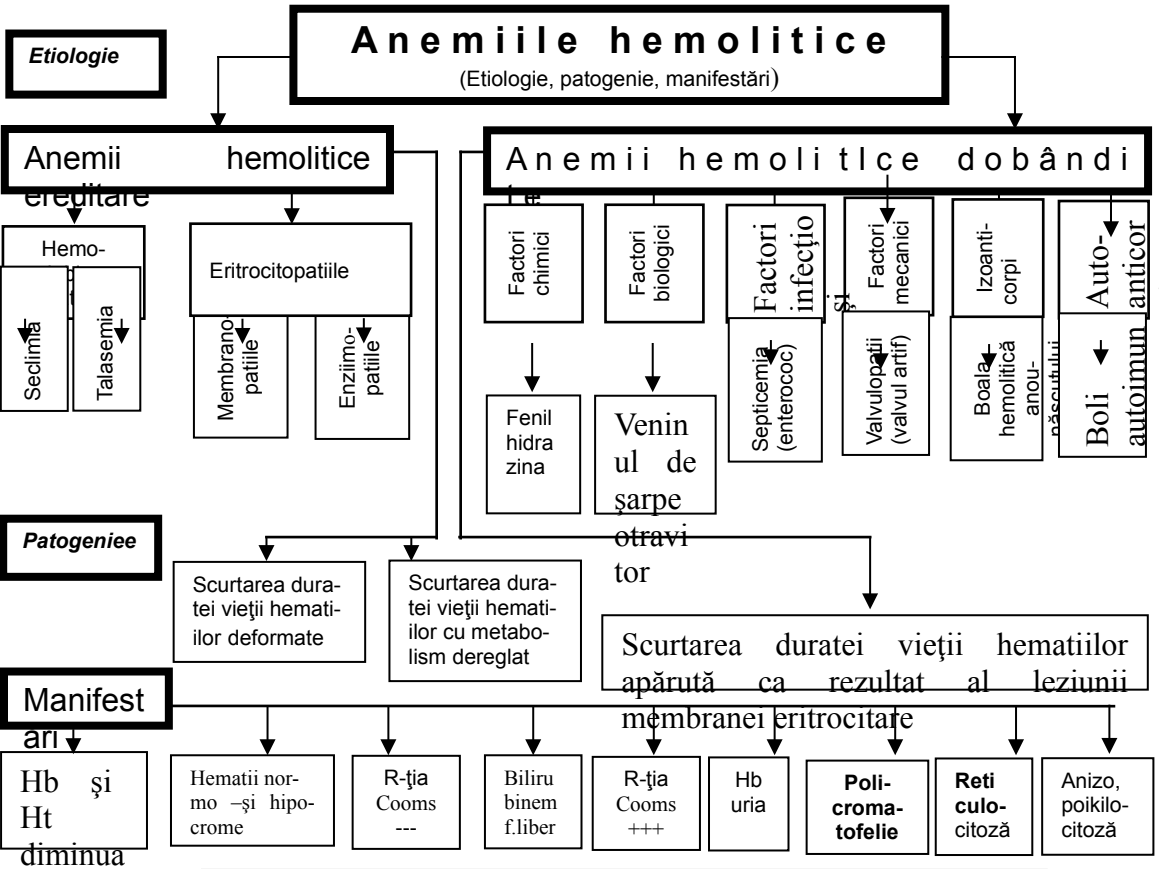


Fig. 31.18. Etiologia, patogenia şi manifestările hemtologice în anemii hemolitice

a) *Factorii mecanici.* Semnalul prezenţei unei hemolize, provocate de factori mecanici, este apariţia eritrocitelor fragmentate (schizocite, selenocite, hematii triunghiulare, în forma de „coaja de ou" etc.), care şi-au pierdut fie o parte din suprafaţa membranei, fie o porţiune de citoplasmă. Uniori hematiile pot fi supuse la traume în interiorul vaselor, de exemplu, în *hemoglobinuria de marş* distrugerea hematiilor apare în urma stazei şi a comprimării violente a vaselor prin contracţiile musculare.

Prin efect mecanic se explică şi sindromul hemolitic întâlnit în *„anemia hemolitică trombotică microangiopatică,* „purpura trombotică trombocitopenică", în care apar modificări ale endoteliului, care devine rugos. Hematiile din torentul circulator sunt lezate mecanic, cu apariţia de hematii fragmentate. La fel poate fi explicată şi liza hematiilor ce apare după *intervenţiile chirurgicale pe vase* (implantări de proteze vasculare, comisurotomii etc.). În aceste circumstanţe, fenomenele de turbulenţă ale coloanei de sânge, determinate de vârtejurile torentului sanguin, în mod mecanic pot contribui la fragmentarea hematiilor. Dacă fragmentarea este severă, distrugerea hematiilor se produce intravascular. În cazul în care are loc micşorarea suprafaţei eritrocitare, dar este menţinut volumul hematiei, are drept consecinţă o crestere a sfericităţii celulei. Acest fenomen repetat, conduce la sechestrare splenică a hematiilor cu instalarea hemolizei intracelulare;

b) Factorii chimici şi medicamentoşi pot acţiona asupra eritrocitelor prin mai multe mecanisme.

Unele substanţe *chimice toxice* au acţiune directă asupra constituienţilor membranei eritrocitare, hemoliza fiind direct proporţională cu doza şi durata expunerii toxicelor respective. De exemplu, *cloroformul, benzenul, toluenul* posedă acţiune lezantă asupra grupărilor polare ale lanţurilor lipidice; tetra-decil-sulfatul (detergenet) se fixează pe cefaline; veninul de şarpe (cobra) transformă lecitina în lizolecitină; fenilhidrazina, precum şi dirivaţii anilinici pot produce hemolize prin oxidarea hemoglobinei în methemoglobină.

Un alt grup de substanţe chimice toxice suprasolicită mecanizme enzimatice celulare.

De exemplu, *drogurile oxidante* conduc la epuizarea mecanismelor de menţinere a hemoglobinei în starea redusă ceea ce determină formarea methemoglobimei şi corpilor Heinz.

Cuprul anorganic, acumulat în eritrocite provoacă inactivarea unor enzime ale căilor glicolitice, oxidarea hemoglobinei şi alterarea membranei eritrocitare.

Plumbul afectează sinteza hemoglobinei la toate trei niveluri ale acesteia: inhibă sinteza hemului, cuplarea fierului cu protoporfirina şi sinteza globinei.

c) Factorii înfecţioşi în producerea hemolizei pot fi luaţi în conşiderare mai ales în malarie.

Hemoliza din malarie este mixtă: intravaculară şi intracelulară . Liza intravasculară este produsă de către paraziţi care sparg eritrocitul după desăvârşirea ciclului intraeritrocitar. Hemoliza intracelulară are loc în splină, unde sunt reţinute eritrocitele înglobate cu paraziţi. O parte din aceste eritrocite sunt fagocitate. Asupra altora influinţează un mecanism "de extragere" a paraziţilor din aceste hematii, dar care rămân cu defecte ale membranei (eritrocitele devin rigide, se sfericizează î-şi pierd plasticitatea). La reîntoarcerea lor în splină, aceste hematii sunt reţinute şi supuse hemolizei intracelulare.

Factori infecţioşi care port produce hemoliza prin acţiune directă asupra eritrocitelor sunt *stafilococii, leishmaniile, clostridium welchii etc.* Germenii eliberează o toxină (lecitina C), care, cuplându-se cu lipidele din membrană, formează lizolecitine cu acţiune hemolitică. Infecţiile virale provoacă hemoliza prin mecanisme imune.

Mecanismele hiperhemolizei intravasulare.

Hemoliza intravasculară (HIV) este mediată de sistemul complement care produce liza eritrocitelor direct în vasele sanguine. Una din condiţiile principale în desfăşurarea etapelor activării complementului este prezenţa în număr mare a fracţiunilor acestuia pe eritrocit. S-a

stabilit că sunt necesare aproximativ 60 000 de molecule de C_3 şi 25 000 de molecule de C_5 pentru a se forma 25 000 de molecule de C_5-C_9.

Activarea complementului este mediată de IgM sau (mai rar) de IgG. Ataşarea moleculelor de anticorpi pe eritrocite determină formarea complexelor de atac ale membranei eritrocitare cu destabilizarea stratului bilipidic al membranei, formarea de multiple perforaţii în membrană. Prin aceste perforaţii ale membranei din interiorul eritrocitului iesă în afară ionii de K^+ şi hemoglobină iar în eritrocit pătrund ionii de Na^+ şi apa cu tumifierea şi liza celulei.

Distrugerea intravasulară a eritrocitelor conduce la eliberarea în plasmă a hemoglobinei (*hemoglobinemia*) care disociază imediat în dimeri αβ.

Dimerii liberi străbat filtrul glomerular, fiind resorbiţi de celulele epiteliale ale tubilor proximali ai nefronului. În aceste cellule epiteliale dimerii liberi vor fi degradaţi, dar numai în condiţiile în care fierul posedă particularitatea de a rămâne depozitat în citoplasma acestor celule sub formă de hemociderină. Astfel, celulele epiteliale, încărcate cu hemosiderină, în rezultatul descuamării lor în lumenul tubilor proximali, ajung în urina finală - în sedimentul urinar, hemosiderina fiind determinată în urină (*testul de hemosiderină urinară*).

Prin urmare, *hiperbilirubinemia indirectă* şi *urobilinuria*

sunt markeri ai hemolizei intracelulare şi celei intavasculare, în timp ce *hemociderinuria* este specifică numai hemolizei intravasculare.

Importanţă diagnostică au şi 3 proteine din plasmă care pot fixa dimerii de Hb:

haptoglobina, ataşată specific pe globină,

hemopexina şi *serumalbumina*, ataşate pe hem.

Haptoglobina este prima proteină care leagă dimerii αβ. *Hemopexină* captează moleculele libere de methem şi le transportă la ficat unde vor fi metabolizate. Methemii ne captaţi de hemopexină sunt preluaţi de *surumalbumină* cu care formează complexe met-hem-albumină.

Aşadar, reducerea titrului *haptoglobinei* şi *hemosiderinuria* reprezintă cei mai adevăraţi indicatori ai hemolizei intravasculare moderate cu apariţia în sânge a hemoglobinei *(hemoglobinemiei),* în timp ce *hemoglobinuria* este semnalul unei hemolize intravasculare severe.

Anemii hemolitice prin mecanisme imune

Anemiile hemolitice imune sunt boli în care se constată anticorpi contra antigenelor, ataşate pe membrama eritrocitelor proprii. Anemii hemolitice imune pot fi: *izoimune şi autoimune*.

Anemia hemolitică izoimună apare ca rezultat al perfuzării eritrocitelor incompatibile, hemoliza acestora fiind determinată de către anticorpii recipientului contra antigenelor ataşate pe eritrocitele donatorului.

Boala hemolitică a nou-născutului reprezintă anemie hemolitică înnăscută, la baza căreia stă conflictul imunologic dintre făt şi mamă apărut din cauza incompatibilităţii antigenelor eritrocitare ale fătului şi ale mamei.

Etiologia. Factorii principali lezanţi sunt anticorpii antieritrocitari. În eritrocitele omului sunt cunoscute mai mult de 100 de antigene (izoantigene) unite în mai multe grupe.

Deosebim 4 variante de anticorpi (Act) anti-Rh :

a) anticorpi compleţi (aglutinanţi) sunt IgM care aglutinează eritrocitele în ser fiziologic;

b) anticorpi incompleţi (neaglutinanţi) sunt IgG care glutinează eritrocitele în soluţii macromoleculare (coloidale);

c) anticorpi incompleţi evedenţiaţi cu ajutorul testului Coombs după prepararea eritrocitelor cu tripsină;,

d) anticorpi incompleţi evedenţiaţi după prepararea eritrocitelor cu papainã.

Patogenia. În majoritatea cazurilor anicorpii ani-Rh pătrunşi la făt sunt anticorpii incompleţi , determinaţi cu ajutorul testului Coombs direct.

În cazul în care acţiunea anticorpilor antieritrocitari este de scurtă durată, distrugerea eritrocitelor este mediată de sistemul complement cu fragmentarea lor, fagocitarea fragmentelor şi hemoliza lor intracelulară în splină.

Dacă acţiunea anticorpilor antieritrocitari este de lungă durată, anticorpii antieritrocitari incompleţi, ataşaţi pe suprafaţa eritrocitelor conduc la schimbări severe ale permeabilităţii membranei eritrocitare cu modificarea metabolismului în eritrocite. Are loc inhibiţia sistemelor enzimatice eritrocitare – glucozo-6-fosfatdehidrogenazei şi piruvatkinazei, micşorarea concentraţiei ATP-lui, micşorarea pH? Ph-lui? a mediului intraeritrocitar ca rezultat al acumulării de acid piruvic, acid lactic etc. Aceste modificări biochimice conuc la mărirea osmolarităţii intraeritrocitare, tumefierea şi liaza intravasculară a eritrocitelor. Se instalează aşa-numita formă clinică edematioasă a boli hemolitice a nou-născutului, caracterizată prin hiperhemoliză intravasculară, hemoglobinemie şi hemosideroză în celulele epiteliale ale ficatului şi rinichilor.

În patogenia formei ademato ase a boli hemolitice rolul primordial aparţine hipersensibilităţii celulare, determinată de interacţiunea limfocitelor T sensibilizate ale mamei cu alergenele eritrocitare ale fătului. (vezi şi "*Reacţii alergice tip IV"* Vol.1. p. 230).

În boala hemolitică a nou-născutuli are loc o intensă hemoliză cu acumularea în sânge a unei mari cantităţi de bilirubină neconjugată (*fracţia indirectă*).

Anemiile hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autuimune reprezintă o grupă de afecţiuni în care elementele figurate din sânge sau din măduva osoasă sunt distruse de către anticorpi sau de către limfocitele sensibilizate în urma interacţiunii aceştora cu antigenele proprii neschimbate ale organismului.

În patogenia acestor anemii intervine ca element comun existenţa unui strat de imunoglobulină pe membrana eritrocitului, mai mult ca atât acest eritrocit poate fi uşor supus

complementului activat de complexul imun, ceea ce duce la modificarea plasticităţii, la declanşarea sechestrării şi hemolizei intracelulare.

Uneori, hematiile nu sunt antrenate în reactiile anticorp- antigene straine, însă o moleculă din structura eritrocitului capătă proprietăţi antigenice. Acest tip de reactie este numită *autoimună,* iar anticorpii *autoanticorpi.*

Anemiile hemolitice autoimune dobândite, în conformitate cu principiile imunoserologice pot fi:

a) anemii autoimune dobâdite cu aglutinine incomplete la cald, b) anemii autoimune dobâdite cu hemolizine la cald şi

c) anemii autoimune dobâdite cu aglutinine complete la rece.

a) Anemii autoimune dobâdite cu aglutinine incomplete la cald. Aglutininele incomplete la cald reprezintă cea mai frecventă variantă de anticorpi capabili să producă dezvoltarea anemiilor hemolitice autoimune. Aceşti anticorpi sunt de clasă IgG, mai rar de clasă IgM şi IgA. Pentru fixarea aceştor anticorpi pe membrana eritrocitelor nu este obligatorie prezenţa fracţiilor C_3 şi C_4 ale complementului.

Acţiunea directă a autoanicorpilor asupra structurii membranei eritrocitare conduce la apariţia de perforări în membrană cu tulburări selective a pasajilui ionilor de Na^+ şi K^+, iar ca rezultat se schimbă forma hematiei, se modifică coraportul dintre volum şi suprafaţă a acestora, ceea ce conduce la micşorarea elasticităţii, plasticităţii hematiilor, reţinerea acestora în splină, declanşarea procesului de fagocitoză şi hemoliza intracelulară..

b) Anemii autoimune dobâdite cu hemolizine la cald.

Hemolizinele la cald reprezintă imunoglobuline (IgG) care reacţionează cu antigenele la temperatura corpului (37ºC).

Hemolizinele la cald produc atât hemoliza eritrocitelor donatorului cât şi cele ale recipientului (bolnavului).

Reactia dintre autoantigenele eritrocitare şi hemolizine rezultă cu distrugerea (hemoliza) intravasculară a hematiilor, cu *hemoglobinemie* şi *hemoglobinurie*, cu *hiperbilirubinemie* (fracţia liberă) şi *hemosiderinurie*.

De menţionat că anticorpii (Atc) de tip G sunt evidenţiaţi cu ajutorul testului Coombs direct, care denotă prezenţa pe suprafaţa eritrocitelor a autoanticorpilor antieritrocitari.

Anticorpii aflaţi liber în ser se pot evedenţia cu ajutorul testului Coombs indirect dupa fixarea anticorpilor pe eritrocitele străine. Aceşti anticorpi sunt activi la temperatura corpului, nu produc direct hemoliza, întrucât nu fixeaza complementul, fiind numiţi şi anticorpi incompleţi sau blocanţi. Anemiile hemolitice din acest grup pot să însoţească diferite afecţiuni autoimune (de exemplu, colagenozele, periarteriita nodoasă, lupusul eritematos diseminat, etc.), diferite forme de cancer, infecţii cronice (bronşiectazii, hepatite cronice) etc.

c) Anemii autoimune dobâdite cu aglutinine complete la rece. În dependenţă de tipul, specificitatea şi modul de acţiune a autoanticorpilor care provoacă aceste anemii deosebim două entităţi: *boala cu aglutinine la rece* şi hemoglobinuria paroxistică *a frigore*.

Boala cu aglutinine la rece este provocată de autoanticorpi de clasă IgM. Anticorpii activi la rece se comportă *in vitro* şi *in vivo* ca aglutinine şi acţionează în limite termice situate sub temperatura corpului (32°C). Ei sunt anticorpi dotaţi cu proprietatea de a fixa şi a activa complementul pe suprafaţa eritrocitului. Activarea se opreşte la etapa C3b, care determină o hemoliză intacelulară prin ataşarea şi fagocitarea eritrocitelor la nivelul macrofagelor hepatice - celulele Kupffer.

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este provocată de auto-Atc bifazici "Donath-Landsteiner ", reprezentând Atc de clasă IgG, care se ataşează pe antigenele (Atg) eritrocitare la temperaturi scăzute împreună cu complimentul. Acesta se activează pe suprafaţa eritrocitelor până la etapa finală cu formarea componentelor C_5-C_9 , provocând i*n vitro şi in vivo* hemoliza intravasculară.

d) Sindromul hemolitic în hipersplenomegalie

Sindromul hemolitic este frecvent present la bolnavii cu hipersplenomegalie.

Hipersplenismul se caracterizează prin prezenţa *splenomegaliei* (mărirea în volum a splinei), însoţită, pe de o parte, de hiperplazie medulară, iar pe de altă parte de hemocitopenie periferică, selectivă sau globală.

Hipersplenisrnul reprezintă un *sindrom caracterizat patogenetic* prin hiper- şi mai ales prin disfuncţia splinei. De aceea el nu poate fi considerat ca o entitate nozologică anatomo-clinică.

Noţiunea de hipersplenism este înţelesă diferit. De exemplu unii chirurgi consideră că hipersplenisrnul este sinonim cu *hipertensiunea portală,* argumenând aceasta prin aglomerarea elementelor figurate sanguine în vena portă. Alţi cercetători echivalează hipersplenismul cu exagerarea fincţiei de sechestrare a splinei, excluzând din această noţiune hiperfuncţia splenică indusă de tulburările eritropoiezei, cât şi citopeniile cauzate de mecanisme imune. Din punct de vedere patogenetic, mai corect ar fi *concepţia integrativă,* care cuprinde atât variantele manifestării clinice cât si disfuncţiile splenice.

Splina funcţionează ca un filtru selectiv, care identifică eritrocitele cu defecte calitative ale maturaţiei, eritrocite alterate în circulaţie sau îmbătrânite.

În stările patologice funcţia de selectare a splinei poate fi perturbată, ceea ce conduce la pierderea capacităţii de a recunoaşte eritrocitele alterate, sechestrând la nivelul splinei şi pe cele normale.

Se ştie că eritrocitele încărcate cu anticorpi incompleţi nefixatori de complement sunt sechestrate în splină, iar anticorpii fixatori de coniplement şi aglutinilele reci, favorizează captarea hematiilor în ficat. Microsferocitele sunt reţinute în splină, drepanocitele în ficat, iar hemoliza eritrocitelor cu defecte severe ale membranei se petrece întravascular.

Prin urmare, acţiunea splinei asupra eritrocitelor este realizată de funcţiile ei manifestate prin hiper- şi dissplenism. De exemplu hemoliza exagerată din anemiile hemolitice favorizează înmulţirea şi hiperactivitatea elementelor reticulo-histiocitare care, la rândul lor, promovează selectarea si sechestrarea eritrocitelor. Alteori, tulburarea primară aparţine mezenchimului splenic, care sintetizează imunoglobuline şi anticorpi. Aceşti factori acţionează asupra elementelor figurate din circulaţie, pregătind eritrocitele pentru distrucţia prematură.

Astfel de sindroame hemolitice se întâlnesc în splenomegaliile din mieloleucoza cronică, hipertensiunea portala, sarcoidoza splenică etc.

IV. Anemii prin dereglări consecutive pierderilor de eritrocite

Hemoragia reprezintă extravazarea unei cantităţi mari de sânge, apărută în urma lezării integrităţii pereţilor vaselor sanguine şi care se caracterizează, pe de o parte, printr-un complex de reacţii patologice şi prin reacţii compensatorii ale organismului pe de altă parte.

Cauzele care pot provoca hemoragia sunt diverse: a) lezarea integrităţii vaselor sanguine ca rezultat al traumelor, intervenţiilor chirurgicale etc., b) mărirea permeabilităţii vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza vitaminei C, boala actinică, c) micşorarea cogulabilităţii sângelui etc.

Patogenia perturbării funcţiilor organismului în hemoragie, mai cu seamă în cea acută, cuprinde diverse verigi şi factori patogenetici legaţi în lanţ de tip cauză – efect, declanşând o constelaţie de simptome clinice intercalate cu diverse procese patologice şi reacţii compensatorii.

După o hemoragie acută cu pierderi mari de sânge are loc scăderea bruscă a presiunii arteriale - *colapsul*, care la rândul său include un şir de procese patologice cu mult mai importate decât pierderea numărului de eritrocite (*anemia*). La început, la fiecare unitate volumetrică de sânge pierdut, nu se constată devieri pronunţate în sângele periferic, deoarece în rezultatul hipovolemiei şi hopoxiei mixte, apărute în hemoragia acută, organismul răspunde cu un şir de reacţii compensatorii.

Compensare cardiovasculară începe chiar în primele secunde după hemoragie prin includerea reacţiilor compensatorii cardiovasculare orientate spre intensificarea activităţii cardiace şi schimbarea tonusului şi calibrului arteriolelor. Stimularea activităţii cardiace este declanşată de hipoxia mixtă, care duce la activarea sistemului simpaticoadrenal ceea ce determină apariţia tahicardiei, creşterea volumului sistolic şi debitului cardiac. Scăderea presiunii parţiale a oxigenului în sânge excită centrul respirator, provocând respiraţia profundă şi accelerată. Acumularea în surplus a metaboliţilor vasoactivi cum ar fi adenozina, prostaciclina, kininele conduc la dilatarea vaselor microcirculatorii (*arteriolelor*) în organele de importanţă vitală – creier şi cord, astfel mărind în aceste organe afluxul de sânge.

Concomitent are loc şi constricţia vaselor arteriale din ţesutul celular subcutanat, rinichi, organelle cavităţii peritoniale şi muşchi ceea ce determină o concordanţă adecvată dintre volumul sângelui circulant şi volumul spaţiului arborului vascular, menţinând astfel nivelul necesar al hemodimamicii centrale în faza incipientă a hemoragiei.

Compensare hidrică. Micşorarea volumului sângelui circulant conduce la hidropenie, iar aceasta, la rândul său, determină hiperosmoza cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici şi stimularea secreţiei de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea restabilirii volemiei. Compensarea volemiei poate fi explicată în felul următor.

E ştiut faptul că hormonul antidiuretic (ADH) face economie de H_2O, iar aldosteronul – de Na^+ pentru organism prin mai multe mecanisme:

a) ADH intensifică reabsorbţia H_2O din tubii distali şi colectori prin mărirea permeabilităţii membranei apicale a celulelor tubulare. Mecanismul deplasării apei din lumenul tubilor distali în spaţiul interstiţial se dătoreşte acţiunei ADH cu participarea adenilciclazei şi a AMP-ciclic în stimularea sintezei unei proteine responsabile de formarea canalelor pentru apă (*aquaporinei-2*) în membrana apicală a celulelor tubulare.

b) ADH constrictă lumenul arteriolei aferene cu micşorarea filtraţiei glomerulare;

c) De menţionat faptul că hipovolemia determină şi scăderea fluxului arterial renal, urmat de ischemie care conduce la activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron, realizând la rândul său reabsorbţia activă a ionilor de Na^+ din urina primară cu instalarea hiperosmolarităţii plasmei ceea ce, la rândul ei, stimulează secreţia de ADH. Astfel, lanţul patogenetic al compensării hidrice în hemoragia acută (la a 2–3 zi după hemoragie) se soldează cu restabilirea volumului sângelui circulant, instalându-se o normovolemie oligicitemică.

Compensarea proteică. În faza compensării hidrice volumul sângelui circulant este restabilit pe seama lichidului interstiţial, cantitatea de proteine în sângele periferic fiind diminuată ceea ce conduce la sporirea proteinsintezei în ficat .

Compensarea medulară. Hipoxia mixtă apărută în hemoragia acută coduce la stimularea sintezei eritropoietinei care are loc în diferite celule ale nefronului, în ficat şi splină cu sporirea proliferării şi maturizării celulelor hematopoietice, mai cu seamă ale eritrocitopoiezaei.

Anemia posthemoragică acută apare în urama pierderii unei cantităţi mari de sânge ca rezultat al traumaelor, intervenţiilor chirurgicale însoţite de tulburării ale integrităţii pereţilor vaselor sanguine. Se caracterizează printr-un complex interdependent de reacţii patologice şi compensatoare ale organismului.

În primele 24 ore după o anemie posthemoragică acută se instalează o *hipovolemiei normocitemică,* indicele de culoare şi nivelul hemoglobinei (Hb) într-o unitate volumetrică de sânge fiind în limitele volorilor normale, întrucât se produce o pierdee proporţională atât a plasmei cât şi a elementelor figurate ale sângelui.

La a 2–3 zi după sângerarea acută se constată micşorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, Hb şi hematocritului (Ht), dar indicele de culoare rămâne neschimbat, deoarece în sângele periferic circulă eritrocitele mature, eliberate din depozite. Hipovolemia conduce la micşorarea presiunii arteriale, iar pierderea de hematii - la apariţia hipoxiei anemice, care la rândul său conduce la includera reacţiilor compensatori (*vezi. Hemoragia).* Volumul sângelui circulant este restabilit prin mecanismul compensator - pătrunderea lichidului din ţesuturi în vasele sanguine, ceea ce contribuie la înlocuirea hipovolemiei normocitemice cu cea oligocitemică.

La a 4-5zi după sângerarea acută se constată eritrocitopenie, micşorarea nivelului de Hb, hematocritului, indicelui de culoare (mai jos de 0,85) şi eritrocite hipocrome (hipocromia), ceea ce reflectă prevalarea procesului de proliferae a hematiilor faţă de cel al sintezei hemoglobinei.

La a 6-a zi după sângerare în sângele periferic se constată creşterea numărului de eritrocite policromatofile, reticulocite (*reticulocitoza*), metamielociţi şi leucocite nesegmentate, ceea ce

denotă instalarea compensaţiei medulare. Se presupune că numărul de hematii pierdute poate fi restabilit de măduva osoasă în timp de 30-35 zile.

Principiile patogenetice de corecţie a anemiei posthemoragice acute constă în: a) oprirea sângerării, b) restabilirea volumului sângelui circulant, c) restabilirea masei eritrocitare.

Anemia posthemoragică cronică

Anemia posthemoragică cronică este rezultatul unor sângerări neînsemnate şi repetate. Se atestă în ulceraţii gastrice sau duodenale, într-un şir de afecţiuni ca: polipii intestinali, dismenoree, hemoroizi, etc. In aeeste situaţii organismul pierde cantităţi de fier mai mari faţă de cele ce pot fi restabilite cu hrana. La început anemia este compensată, iar ulterior dacă ea persistă timp îndelungat rezervele de fier în organism sunt epuiezate ceea ce duce la apariţia anemiei fierodeficitare cu hipocromie şi microcitoză eritrocitară, cu hipoplazia sau aplazia măduvei osoase.

Deficitul de fier duce nu numai la dereglarea sintezei hemoglobinei, dar şi la dereglarea sintezei unor fermenţi respiratori, iar ca consecinţă – la micşorarea formării de energie. În sângele periferic se constată eritrocite cu dimensiuni mici (*microcitoză*). Micşorarea cantităţii de hemoglobină în eritrocite determină apariţia eritrocitelor hipocrome.

Prin urmare, veriga principală în patogenia anemiei posthemoragice cornice e dereglarea sintezei hemoglobinei apărută ca rezultat al carenţei fierului în organism *(Vezi şi Anemia prin carenţa de fier)*.

31.3. PROCESELE PATOLOGICE ŞI SCHIMBĂRILE REACTIVE ÎN SISTEMUL LEUCOCITAR

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea organismului. La adulţi numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 6 000 – 8 000 leucocite/mm^3 , în sângele nou-născuţilor 12 000 - 20 000 leucocite/mm^3, iar la sugari 9 000—12 000/mm^3 .

Generalităţi. Din punct de vedere morfofuncţional leucocitele prezintă o populaţie de celule foarte variată. După morfoligia lor leucocitele pot fi divizate în două grupe:

a) leucocitele a caror citoplasma conţine granulaţii sunt denumite *granulocite*, iar acesea după aspectul nucleului – *leucocote nesegmentate* şi *leucocite segmentate;*

b) leucocitele în citoplasmă cărora granulaţia lipseşte sunt denumite *agranulocite,* iar după aspectul nucleului se mai numesc – *leucocite mononucleare.*

Granulocitele constituie 67,5%, iar agranulocitele - 32,5% din totalul leucocitclor. Leucocitele granulate, după particularităţile granulaţiei, se clasifică în: leucocite *neutrofile (60-62%)*, *eozinofile (2-4%)* şi *bazofile (0,5-1%)* .

Leucocitele agranulate, la rândul lor, sunt reprezentate respectiv de limfocite (25-35%) şi de monocite (5-7%). Reprezentarea procentuală a tuturor formelor de leucocite poarta denumirea de *formulă leucocitară.*

Granulocitopoieza reprezintă procesul de formare şi maturizare a granulocitelor.

Etapele de diferenţiere şi proliferare a granulocitelor sunt următoarele: celula medulară „stem”------> celula formătoare de colonii a granulocitelor şi monocitelor (CFC-GM)----->celula formătoare de colonii a granulocitelor (CFC-G)-----> mieloblastul.

Maturaţia granulocitelor: Acest proces începe de la *mieloblast,* traversând prin etapele: promielocit, mielocit, metamielocit, granulocit nesegmentat şi granulocit matur cu nucleu segmentat şi granulaţii în citoplasmă.

Reglarea granulocitopoiezei.

Granulocitopoieza este efectuată prin mai multe mecanisme:

- mecanismele umorale locale desfăşurate prin intermediul:

a) granulopoietinei tisulare (cu acţiune similară erotropoietinei);

b) sistemului de factori inhibitori şi factori stimulatori.

Factorii inhibitori blochează sunteza AND-lui şi mitoza la nivelul mielociţilor, iar *factorii stimulatori* accelerează eliberarea în circulaţie a leucocitelor medulare stocate (metamielociţilor şi grnulocitelor nesegmentate);

c) sistemului chalon-antichalon. Chalonul blochează atât granulocitopoieza cât şi dezvoltarea altor serii leucocitare, iar antichalonul stimulează specific sinteza AND-ului mielocitar;

- mecanisme neuro-endocrine: componenta mecanismului reglator nervos este reprezentată de centrii simpatici ai granulocitopoiezei din hipotalamus. Gr. Benetato a demonstrat că stimularea aceştor centri cu unde ultrascurte conduce la creşterea numărului de leucocite circulante şi în acelaşi timp stimulează fagocitoza.

Stimularea secreţiei de factor eliberator (CRF) hipotalamic determină secreţia de corticotropină din hipofiza anterioară care stimulează creşterea secreţiei de glucocorticoizi. Glucocorticoizii, exercitând efecte inhibitorii la nivelul măduvei osoase, conduce la apariţia eozinopeniei şi limfopeniei. Totodată hipofiza, prin intemediul hormonilor somatotrop şi prolactinei, stimulează granulocitopoieza .

Hormonili tiroideni şi androgeni la fel stimulează granulocitopoieza.

Splina poate stimula granulocitopoieza (prin secreţia factorului stimulator splenic), fiind totodată şi locul de distrugere a tuturor elementelor figurate ale sângelui.

Limfocitopoieza proces de formare şi maturizare al limfocitelor. Acest proces se desfăşură în:

a) măduva roşie a oaselor, unde are loc diferenţierea celulelor formătoare de colonii limfocitare (CFC-Li B+T) în limfocite pre-B si apoi în limfocite B;

b) timus, unde limfocitopoieza depinde doar de vitalitatea celulelor stem;

c) ganglionii limfatici şi splină, unde limfocitopoieza este antigen determinantă.

Celula medulară pluripotentă este orientată în două direcţii: una reprezentată de celula fofmătoare de colonii mixte (CFC-GEMM) şi alta de celula fofmătoare de colonii limfocitare (CFC-Li T+B).

Limfocitele din sângele periferic provin din maturaţia acestora fie în timus, fie în alte ţesuturi limfatice. Se admit în mod convenţional următoarele etape ale maturizării limfocitelor: a) etapa progenitorilor limfocitari, b) precursorilor leucocitari, c) limfocitelor mature, vergine sau de repaus, c) limfocitelor mature activate de antigen şi d) etapa diferenţierii terminale cu exprimare funcţională a limfocitelor.

Procesul de diferenţiere şi maturaţie a limfocitelor B este efectuat în două direcţii : o direcţie e transformarea limfocitelor-B în plasmocite cu viaţă scurtă ce generează efectori-B. O altă direcţie asigură formarea limfocitelor-B cu memorie, care se menţin timp îndelungat în organism.

Populaţia de celule B în măduva osoasă este considerată ca limfocite B premature. Din măduva osoasă aceste celule migrează în ganglionii limfatici şi splină, unde sunt maturizate în limfocite B, care sintetizează IgM şi IgD, mai apoi maturizându-se în limfocite B ce produc IgG şi IgA.

S-a dovedit că limfocitele B au pe suprafaţa lor receptori (Ig) , specifici pentru determinantele antigenice, ceea ce le fac să se deosebească de celelalte celule.

Limfocitele T (timocitele) au 3 stadii de maturizare: 1) timocite timpurii T_0, timocite corticale T_1 şi timocite medulare T_2.

O parte din celule formătoare de colonii migrează din măduva osoasă în timus unde sub acţiunea hormonului timozină se transformă în limfocite T (imunocompetente) - celule recirculatoare. Un număr de celule T, formate în substanţa corticală a timusului, migrează din timus.

Limfocitele T (atât corticale cât şi cele medulare) la contactul cu antigenul şi programate pentru al recunoaşte se activează şi se diferenţiează, formând generaţii de celule cu diverse funcţii:

- *limfocite citotoxice (Killer)* – recunosc şi distrug celulele infectate cu virus;
- *limfocite* T_h *ajutătoare, reglatoare (helper*) – modulează răspunsul imun ajutând activarea efectorilor B şi T, produc mediatori ai inflamaţiei (interleukine) şi factori mitogeni (limfokine);
- *limfocite Tc supresoare* - induc supresia (inhibă răspunsul imun);
- *limfocite T cu memorie*, rămase în ganglionii limfatici şi activate, proliferează cu formarea de limfocite citotoxice -T_k .

În splină şi timus există un număr nu mare de limfocite T mature care nu recirculează, fiind responsabile de multiplicarea populaţiei limfocitare T , denumite *limfocite T amplificatoare*.

De menţionat că la omul sănătos în sângele periferic se constată 64% de limfocitele T şi 36% de limfocite B. Limfocitele au proprietăţi foarte specifice caracteristice numai lor. De exemplu, limfocitele se pot transforma: în monocite, celule epitelioide, limfoblaşti, fibroblaşti, pot deveni celule formătoare de colonii, pot părăşi torentul circulator şi pot reveni din nou în sânge.

Prin urmare, principalii mediatori ai imunităţii sunt limfocitele. Aceste celule, dotate cu specificitate funcţională, asigură protecţia organismului de numeroşi agenţi patogeni.

Durata de viaţă a limfocitelor e foarte variată de la câteva zile până la 10 ani. Numărul de limfocite în ţesuturile organismului aproximativ e de 40 ori mai mare decât în sângele periferic. Asupra numărului de limfocite o influenţă deosebită are iradierea. Sa dovedit că după iradiere numărul de lmfocitele B poate fi restabilit în câteva luni, în timp ce limfocitele T, doar numai peste 35 ani.

Monocitopoieza – proces de formare a monocitelor. Celule mononucleare produse în măduva osoasă din celule "stem" specifice, după care, trec pentru puţin timp în sânge (12 ore). După aceasta trec în ţesuturi, devin funcţional active şi se transformă îm *macrofage tisulare* cu capacitatea de a fagocita. Monocitele la fel ca şi neutrofilele sunt repartizate în poolul parietal şi cel circulant, schimbându-se unul cu altul. De ex, la administrarea epinefrinei are loc redistribuirea celulelor din poolul parietal în cel circulant. Macrofagele totdeauna se află în ţesuturile şi cavităţile organismulu asigurând "recunoaşterea" agenţilor străini, secretă substanţe biologic active, influienţează migrarea neutrofilelor, stimulează proliferarea celulelor mononucleare, iau parte în "prezentarea" antigenelor limfocitelor-T, elimină un şir de mediatori ca: prostaglandine, bradikinină etc.

De menţionat faptul că macrofagele în focarul inflamator vin la început ca monocite iar mai apoi se transformă în celule mari cu capacitatea de a sinteza astfel de enzime ca: hidrolaze lizozomale, elastaza, colagenaza, plasmina etc. Capacitatea bactericidă a monocitelor e cu mult mai mică decât a macrofagelor.

Trebuie de menţionat că monocitele şi macrofagele sunt stadii funcţionale ale aceluiaşi tip celular din sistemul reticulohistocitar. Monocitele participă în răspunsul imun, în fazele precoce, fiind într-un număr crescut şi în unele boli infecţioase ca: malaria, tuberculoza, sifilisul ş.a.

Tulburarea leococitopoiezei poate fi exprimată prin sporirea sau prin reprimarea leucocitopoiezei.

Leucocitopoieza sporită poate fi indusă atât prin intermediul intensificării procesului de proliferare reactivă temporară cu o producere mărită de leucocite normale, cât şi prin hiperplazia tumorală, caracterizată prin creşterea numărului de leucocite patologic modificate.

Sporirea leucopoiezei cu caracter reactiv apare la acţiunea agenţilor infecţioşi, complexului antigen-anticorp, unor substanţe chimice. Leucocitopoiza poate fi sporită şi de surplusul factorilor stimulatori ai leucopoiezei - *leucopoietinelor* (neutrofilo-, limfocito-, monocitopoietinelor), precum şi de micşorarea elaborării inhibitorilor aceştor factori. În asemenea circumstanţe se constată proliferarea celulelor leucopoietinsensibile ale maduvei osoase cu accelerarea diferenţierii lor ulterioare în leucocite mature.

În funcţie de acţiunea factorului etiologic, depinde care anume celule ale seriei leucocitare vor fi supuse hiperplaziei.

S-a dovedit că endotoxinele bacteriene ale strepto- şi stafilococilor provoacă intensificarea elaborării, mai cu seamă a neutrofilopoietinelor, ceea ce condiţionează hiperplazia celulelor seriei granulocitare cu accelerarea diferenţierii predecesorilor granulocitopoiezei, maturizării şi ieşirii (*diabazei*) granulocitelor neutrofile din măduva osoasă în sângele periferic.

O modificare asemănătoare a leucopoiezei se constată în intoxicaţii de origine endogenă cu produsele descompunerii tisulare (de exemplu, în hemoliza acută, hipoxie, infarct miocardic, tumori maligne etc.).

Pentru maladiile cu caracter alergic e caracteristică intensificarea producerii granulocitelor eozinofile şi accelerarea diabazei acestora din măduva osoasă în sânge. Aceste modificări pot fi explicate prin capacitatea limfocitelor (dupa stimularea antigenică) de a elimina în surplus factorii stimulenţi ai eozinofilocitopoiezei cu sporirea formării de granulocite eozinofile.

Se presupune, că sub acţiunea unor virusuri şi a microorganismelor se poate amplifica elaborarea stimulenţilor de limfocitopoieză, cu micşorarea concomitentă de inhibitori specifici ai proliferării limfocitelor. În afară de aceasta, are importanţă histamina şi alte substanţe biologic active, care sunt eliberate în reacţiile antigen-anticorp, stimulând ieşirea granulocitelor eozinofile din măduva oaselor în sânge.

Asemănător e şi mecanismul de sporire a monocitopoiezei sub acţiunea monocitopoietinelor, formarea carora e stimulată de viruşi, microorganisme, protozoare etc.

Sporirea leucocitopoiezei cu caracter reactiv sau de origine tumorală conduce la apariţia *modificărilor calitative* şi *cantitative* ale leucocitelor din sângele periferic.

31.3.1. Modificările calitative ale leucocitelor

În sângele periferic se pot constata următoarele modificări calitative:

- *prezenţa în sângele periferic a celulelor imature* din etapele de diferenţiere şi proliferare care în normă nu le depistăm în frotiul sanguin, de exemplu, mieloblaşti, promielociţi, mielociţi, limfoblaşti, monocitoblaşti şi alte forme intermediare ale procesului de maturizare;
- *vacuolezarea citoplasmei* şi (mai rar) a nucleului leucocitelor neutrofile - semn caracteristic al degenerării severe a celulei, ce apare în septicemie, boala actinică, abcese etc;

- *granulaţia toxică a neutrofilelor*, determinată de coagularea proteinelor leucocitare şi constatată în frotiul sanguin în caz de infecţii şi intoxicaţii;

- *apariţia de neutrofile gigante* cu hipersegmentarea nucleelor leucocitelor prezintă la fel un semn caracteristic al procesului degenerativ depistat în frotiul sanguin în anemia pernicioasă, boala actinică etc.;

- *hipocromatoză* - pierderea capacităţii nucleelor de a se colora normal;

- *prezenţa neutrofilelor lipsite de filamente intersegmentare* şi cu nuclee picnotice;

prezenţa neutrofilelor cu picnoză accentuată a nucleelor- semn degenarativ caracterizat prin condensarea structurii cromatinei nucleelor şi cu micşorarea în dimensiune a subsanţei nucleare sau chiar a celulei;

prezenţa neutrofilelor cu granulaţie bazofilă în citoplasmă;

anizocitoza leucocitară caracteristică mai cu seamă pentru neutrofile şi depistate în frotiul sanguin în toxicoza gravă, septicemie, tuberculoză, anemia pernicioasă etc;

Se mai pot depista în frotiul sanguin şi diverse anomalii constituţionale leucocitare :

- *anomalia Alder*, caracterizată prin prezenţa de granulaţii azurofile mari şi numeroase în neutrofile, în eozinofile şi bazofile;

- *anomalia nucleară "Pelgher*", caracterizată prin prezenţa de neutrofile adulte dar nesegmentate, nucleul având forma de bob, elips, haltere etc. O astfel de hiposegmentare rezultă ca urmare a unui defect genetic enzimatic responsabil de desfăşurarea normală a diferenţierii nucleului leucocitar;

- *prezenţa aşa-numitului fenomen LE (cells*), care include *a) corpii hematoxilinici, b) aşa- numitele "rozete" şi c) celule-LE*.

- *Celulele-LE* nu sunt altceva decât un fagocit, mai frecvent neutrofil, mai rar eozinofil sau monocit, iar uneori un macrofag de natură limfocitară ce conţine un corp hemotoxilinic omogen.

- *Corpii hematoxilinici* reprezintă formaţiune nucleară rotundă, având dimensiunea unui leucocit cu consistenţă omogenă.

- *Aşa-numita "rozetă"* reprezintă un cerc format din leucocite ataşat pe corpul hematoxilinic. Toate acestea sunt semne caracteristice pentru unele afecţiuni de natură autoimună (lupusul erythematos, sclerodermia, dermatomiozitele, artritele reumatoide, hepatitele agresive, ciroza etc.).

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

Modificările cantitative ale leucocitelor sunt exprimate prin *leucocitoze şi leucopenii*.

31.3.2.1. Leucocitozele

Leucocitozele - reprezintâ creşterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (9.000 leucocite/mm^3).

Leucocitoza apare ca o reacţie temporară a sistemului hematopoietic la acţiunea diverşilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici. Deosebim leococitoze fiziologice şi patologice.

Leucocitozele fiziologice se constată în condiţii fiziologice de exemplu, la nou-născuţi, gravide, după efort fizic mare etc.

Leucocitozele patologice pot fi de origine *infecţioasă* (de exemplu, apărută în meningită, scarlatină, pneumonie etc.), *inflamatorie* – în diverse boli inflamatorii, *toxică exogenă* - în intoxicaţii cu benzol, anilină), *toxică endogenă* – în uremie, coma diabetică etc., *posthemoragică* – apărută după sângerările acute.

Patogenia. Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

a) leucocitoza prin intensificarea leucocitopoiezei cu ieşirea leucocitelor în patul vascular, ca rezultat al activării granulopoietinei tisulare, factorilor inductori care ar accelera eliberarea în circulaţie a leucocitelor medulare sau ca urmare a micşorării sintezei unor factori inhibitori care ar bloca mitozele la nivelul mielociţilor. În aceste situaţii are loc creşterea atât a numărului de celule proliferative cât şi numărului de celule diferenţiate, leucocitoză fiind numită *leucocitoză regeneratorie sau absolută.*

b) leucocitoza prin activarea blastomatoasă a leucopoiezei se instalează în cazul în care are loc acţiunea factorilor cancerigeni cu declanşarea leucozei, leucocitoza fiind doar ca o urmare a creşterii atât a numărului de leucocite care se multiplică normal cât şi celor blaste cu ieşirea lor din măduva osoasă în sângele periferic.

c) leucocitoza prin redistribuirea leucocitelor în patul vascular are caracter temporar şi nu este însoţită de intensificarea leucopoiezei şi de mărirea numărului de leucocite tinere. Se atestă creşterea numărului de leucocite local, de exemplu, în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatuli, în caz de şoc traumatic şi anafilactic.

d) leucocitoza prin hemoconcentraţie reprezintă o consecinţă a deshidratării organismului de exemplu, în diaree, voma incoercibilă, poliurie etc.

În dependenţă de faptul pe seama căror leucocite are loc creşterea preponderentă a numărului acestora se disting: leucocitoze neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocitoze şi monocitoza (fig.17.).

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia) - creşterea numărului de neutrofile în sângele periferic în cifre absolute peste limita valorilor normale (6 000 – 6 500 leucocite/mm^3), atestând în hemogramă peste 65% din numărul total al leucocitclor.

Neutrofilia se constată în: intoxicaţii de origine endogenă, procese inflamatorii acute, hipoxie, infarct miocardic, pneumonie, scarlatină, difterie etc.

Mecanismul de producere a neutrofiliei se explică prin acţiunea diverşilor factori etiologici care provoacă intenşificarea elaborarii leucopoietinelor, iar ca urmare rezultă hiperplazia reactivă a celulelor seriei granulocitare cu accelerarea proceselor de diferenţiere şi maturizare a celulelor granulocitare şi ieşirea mai cu seamă a granulocitelor neutrofile din depozitele osomedulare în sângele periferic. Proiferarea intensă duce la mărirea numărului de metamielociţi şi neutrofile nesegmentate în sângele periferic. În legătură cu acesta o deosebită

importanţă au aşa- numitele devieri nucleare “spre stânga” şi “spre dreapta” caracteristice leucocitozei neutrofil

Fig. 17. Clasificarea leucocitozelor

Creşterea numărului de neutrofile intermediare imature (a mielociţilor, metamielociţilor şi neutrofilelor nesegmentate) e considerată ca deviere nucleară “spre stânga” şi invers, mărirea numărului de neutrofile segmentate şi celor polisegmentate poartă denumirea de deviere nucleară “spre dreapta”.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga“ moderată tip hiporegenerativ se caracterizează print-o neutrofilie moderată (9000 - 10000 leucocite/mm^3), concomitent cu creşterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 5- 6%). Se atestă, de exemplu, în inflamaţie.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga“ pronunţată tip regenerativ se caracterizează print-o neutrofilie pronunţátă (13 000 – 15 000 leucocite/mm^3), prin creşterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 6- 8%) şi a metamielociţilor (peste 2- 4%). Se constată în procese purulente.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga“ foarte pronunţată tip hiperregenerativ se caracteriează prin creşterea exagerată a numărului total de leucocite (30 000 – 40 000 leucocite/mm^3). În formula leucocitară se constată neutrofile nesegmentate (peste 6- 8%), metamielociţi (peste 2- 4%) şi 2% de mielociţi; mai mult ca atât în frotiul sanguin se observă granulaţia toxică a citoplasmei neutrofilelor. O astfel de leucocitoză poartă denumirea de *reacţie leucemoidă a rândului mieloid.*

Reacţiile leucemoide sunt caracterizate atât prin creşterea considerabilă a numărului total de leucocite, cât şi prin creşterrea numărului de neutrofile intermediare imature (promielociţilor, mielociţilor), asemănătoare cu cele apărute în leucoze, dar care dispar din sânge la înlăturarea factorului etiologic.

Etiologia. Reacţia leucemoidă a rândului mielod apare la acţiunea virusurilor, microorganismelor, substanţelor biologic active eliberate în reacţiile imune sau alergice. Mai frecvent se poate instala în bolile infecţioase şi parazitare, septicemie, reumatism, intoxicaţii severe, reprezentând doar un simptom hematologic al acestor afecţiuni.

Mecanismul de producere poate fi explicat prin apariţia unui focar de hiperplazie reactivă în ţesutul leucopoietic cu stimularea leucocitopoiezei fie prin intermediul stimulării sintezei leucopoietinei, fie prin intermediul micşorării nivelului de factori inhibitori ai proliferării.

Se disting mai multe tipuri de reacţii leucemoide. Reacţia leucemoidă a rândului granulocitar se întâlneşte mai frecvent în septicemie, tuberculoză, scarlatină, difterie, pneumonie, procese purulente, colagenoze etc.

După tipul de celule ce invadează sângele periferic se disting reacţii leucemoide promielocitare, mielocitare şi limfocitare. Uneori în sângele periferic se observă şi mieloblaşti.

Reacţia leucemoidă tip eozinofil se constată în bolile alergice, în ascaridoză, psoriază, bolile imune şi autoimune – situaţii în care în sângele periferic se constată cantităţi mari de histamină, substanţe biologic active seea ce duce la amplificarea elaborării stimulenţilor eozinofilopoiezei.

Reacţia leucemoidă tip monocitar se observă în bolile cronice: tuberculoză, sifilis, pielonefrită etc.

Reacţia leucemoidă tip limfocitar se atestă în mononucleoza infecţioasă, hepatita cronică agresivă, colagenoze.

De menţionat faptul, că reacţiile leucemoide nu sunt supuse unui tratament special, întrucât modificările apărute în sistemul hematopoietic dispar îndată după tratamentul bolii respective.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre stânga“ tip regenerativ-degenerativ se caracterizează prin creşterea moderată a numărului de neutrofilele nesegmentate, metamielociţilor şi prezenţa mielociţilor. Numărul total de leucocite este mărit, iar numărul de neutrofile mature - diminuat. În frotiul sanguin se atestă neutrofile cu picnoză a nucleelor, vacoalizarea citoplasmei, granulaţia toxică. O astfel de leucocitoză se constată în intoxicaţii severe.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre dreapta“tip degenerativ se caracterizează prin lipsa sau reducerea considerabilă în formula leucocitară a neutrofilelor tinere (metamielociţilor şi neutrofilelor nesegmentate), asociată cu prezenţa în frotiul sanguin a neutrofilelor gigante. În neutrofile se constată vacuolizarea citoplasmei şi hipersegmentarea nucleelor (5-6 şi mai multe segmente), ceea ce denotă suprimarea activităţii măduvei osoase, fiind totoodată şi un semn hematologic caracteristic pentru anemia pernicioasă, boala actinică şi pentru alte afecţiuni cu caracter degenerativ.

Prin urmare, leucocitozele neutrofile reflectă originea microbiană a altereţiei, iar în intoxicaţii grave denotă gradul distructiv al procesului patologic respectiv.

Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia) reprezintă o creştere a numărului de eozinofile peste 700 eozinofile/mm^3.

Eozinofilia este o reacţie specifică a organismului la pătrunderea proteinelor heterogene, limitând leziunile de complexele imune. De exemplu histaminaza eliberată din eozinofil inhibă histamina, fosfolipaza D inhibă factorul trombocitactivator, arilsulfataza B inhibă substanţa de acţiune lentă a anafilaxiei.

Factorii cei mai activi chimiotaxici pentru eozinofil sunt complexele antigen-anticorp. Acţiunea chimiotactică au şi enzimele proteolitice, fibrina şi histamina. Eozinofilele acţioneaza la fel ca şi neutrofilele la stimularea chimiotactică produsă de C5, C6, C7 precum şi de IgG_1.

Prin urmare, eozinofilia denotă o hiperreactivitate alergică, fiind atestată, de regulă, în boli alergice, infestări parazitare, dermatoze, astm bronşic, urticarie, colagenoze, insuficienţa suprarenalelor, infarct miocardic (perioada de însănătoşire), alergia alimentară, leucoza mieloidă cronică, la administrarea de antibiotice, sulfanilamide, etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia) reprezintă creşterea numărului de bazofile din sânge peste 150 /mm^3 . Bazofilia însoţeşte de obicei nivelurile crescute de IgE; se întâlneşte în leucoza mieloidă cronică, policitemie, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabet zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Scăderea numărului de bazofile în sângele periferic se observă în stările de stres, hipertiroidii, la administrarea de corticosteroizi.

Limfocitoza reprezintă creşterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3 200 limfocite/mm^3 , fiind denumită şi limfocitoză absolută.

Limfocitoza absolută primară cu valori maxime a numărului de limfocite este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfatice - leucoza limfoidă cronică, limfoamele nonHodgkiniene şi Hodkiniene, în care alături de modificări numerice ale limfocitelor se constată şi atipismul celular al acestora.

Limfocitoza absolută secundară (reactivă) se poate constata în infecţii virale (de ex., în mononucleoza infecţioasă, tusa convulsivă), în care limfocitoza este asociată cu monocitoza. O limfocitoză reactivă moderată se observă şi în alte boli infecţioase acute (de ex., în parotidita epidemică, varicelă, rubeolă, rujeolă etc.), în bolile infecţioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceloză sifilis, şi a.), în unele tulburări de metabolism (rahitism, hipertiroidie).

Limfocitoza relativă sau *falsă* o numim în cazul în care numărul total de leucocite este micşorat sub valorile normale, în timp ce valoarea procentuală a linmfocitelor în formula leucocitară creşte pe seama micşorării valorii procentuale, a altor leucocite de exemplu, a neutrofilelor. Numărul absolut de limfocite nu depăşeşte 3000 limfocite/mm^3.

Limfocitoza relativă se constată în afecţiunile însoţite de neutropenie, agranulocitoză, în bolile virotice, febra tifoidă ş.a., reflectând o suprimare a granulocitopoiezei.

Monocitoza reprezintă creşterea numărului absolut de monocite peste 800/mm^3.

Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare şi mielomonocitare), în bolile mieloproliferative cronice (trombocitemia esenţială, policitemia vera, metaplazia mieloidă etc.).

Monocitoza, de regulă, reflectă diferitele mecanisme, prin care poate fi stimulată producţia medulară de monocite. De ex., endotoxinele, antigenele tumorale şi complexe imune pot stimula limfocitele T şi/sau macrofagele cu producerea de factori stimulatori de colonii (FSC), care favorizează diferenţierea monocitelor din precursorii medulari. Un astfel de mecanism explică monocitoza, care se asociază cu bolile infecţioase.

Dintre bolile infecţioase, în care se constată monocitoză sunt infecţiile granulomatoase (tuberculoza şi histoplasmoza), listerioza, febră tifoidă şi paratifoidă, luesul, infecţiile cu fungi şi protozoare etc., în care monocitele sunt implicate în procesul de fagocitoză.

O monocitoză moderată se constată la pacienţii cu lupus eritematos diseminat, precum şi în unele boli ale tractului gasrointestinal şi ficatului (colita ulceroasă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroza etc.).

Monocitoza poate fi întâlnită şi în convalescenţa infecţiilor acute, în neutropeniile cronice, fiind interpretată ca un semn de vindecare, de ex., în agranulocitoză. Se constată monocitoza şi în anemiile hemolitice autoimune, în care eritrocitele învelite cu anticorpi sunt distruse de macrofagele splenice, în sânge fiind observate monocite cu eritrofagocitoză.

31.3.2.2. Leucopeniile

Leucocitopenia reprezintă micşorarea numărului de leucocite mai jos de valorile minime normale 3000 – 4 000 leucocite/mm^3 sânge.

Leuccocitopoieza poate fi reprimată din cauza elaborării insuficiente a leucopoietinei sau din cauza carenţei de factori plastici, necesari leucocitopoiezei (carenţa proteică, insuficienţa cianocobalaminei şi acidului folic etc.). O reprimare a leucocitopoiezei se observâ la acţiunea radiaţiei ionizante, în metastaze tumorale, în alergia medicamentoasă etc.

Rerimarea leucopoiezei ca şi intensificarea ei în anumite condiţii poate cuprinde toate seriile de leucocite, sau, selectiv, una din aceste serii. De exemplu, sub acţiunea radiaţiei ionizante are loc distrugerea tuturor leucocitelor din ţesutul hematopoietic, în timp ce la administrarea îndelungată a unor preparate medicamentoase mai cu seamă din grupul acidului salicilic (brufen, ibobrufen, amidopirinei etc.) agranulocitoza apare ca rezultat al lezării selective a seriei granulocitare.

Cea mai frecventă e *neutropenia* – micşorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/mm^{3}sânge. În cazul în care această diminuare atinge cifrele 200-300/mm^3 , concomitent cu lipsa eozimofilelor şi bazofilelor, e vorba de o instalare a *agranulocitozei*.

Neutropeniile pot surveni ca rezultat al:

reprimării granulocitopoiezei,

lizei neutrofilelor în patul vascular şi

redistribuţiei neutrofilelor în diferite sectoare ale organismului cu stocarea lor în depozite.

Neutropenia cauzată de reprimarea granulopoiezei.

Declanşarea acestei neutropenii este legată de tulburarea proliferării, diferenţierii şi maturizării celulelor "stem". Poate apărea în cancer cu metastaze în măduva osoasă sau la acţiunea mielotoxică a unor agenţi fizici, chimici (de exemplu, doze mari de radiaţii ionizante, benzenul şi citostaticele produc hipo- sau aplazie medulară). Neutropeniile condiţionate de reprimarea granulopoiezei se constată şi în intoxicaţii cu arsenic, mercur, aur etc.

În unele circumstanţe, neutropenia este cauzată de carenţa unor factori necesari proceselor de proliferare şi diferenţiere (de exemplu, carenţa de proteine, acizi aminaţi, vitamina B^{12}, acidul folic etc.). În cazurile grave (de ex., în anemia aplastică), neutropenia se poate asocia cu trombocitopenie şi eritrocitopenie severă.

Neutropenia condiţionată de liza neutrofilelor poate fi constatată în diferite afecţiuni însoţite de hiperslenism (de ex., în ciroza ficatului, anemii hemolitice intracelulare), la acţiunea unor factori toxici infecţioşi, la acţiunea complexelor imune, anticorpilor antileucocitari etc.

Neutropenia de redistribuire se poate atesta în şocul traumatic, fiind temporară şi uşor se poate schimba cu leucocitoză.

Eozinopenia – micşorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic mai jos de valorile minime 80-100/mm^3 . Eozinopenia poate fi constata în stările de hiperactivitate adrenocorticosteroidă din cursul intervenţiilor operatorii, traumatismelor, eforturilor fizice mari precum şi după administrarea îndelungată a glucocorticoizilor care au capacitatea de a inhiba maturizarea eozinofilelor în măduva osoasă. Micşorarea numărului de eozinofile în sângele periferic se întâlneşte şi în peroada precoce a bolilor infecţioase, în procesele inflamatoare, în pneumonia acută, infarct miocardic etc. În asemenea circumstanţe restabilirea numărului de eozinofile denotă apariţia perioadei reconvalescente a bolii şi începutul însănătoşirii.

Agranulocitoza reprezintă un sindrom hematologic caracterizat prin micşorarea considerabilă sau lipsa leucocitelor granulate în sângele periferic.

Poate fi primară de exemplu, în anemia aplasică, sau poate apărea secundar la acţiunea mielotoxică a unor preparate medicamentoase – citostaticele şi antibioticele, care oprimă activitatea proliferativă în seria granulocitară cu apariţia unei granulocitopenii grave, uneori, asociate cu trombocitopenie şi anemie. În apariţia agranulocitozei pot interveni şi unele mecanisme imune cu formarea de anticorpi antileucocitari (aglutinine, lizine). Unele medicamente formează complexe antigen-anticorp pe membrana leucocitelor cu distugerea acestora.

Monocitopenia – reprezintă micşorarea numărului de monocite mai jos de valorile minime 270 monocite/mm^3 sânge. Monocite <150/mm^3 sânge se întâlneste în aplazia medulară, în unele leucemii, precum şi la pacienţii trataţi cu glucocorticoizi. Monocitopenia contribuie la creşterea sensibilităţii organismului faţă de infecţiile cu fungi, mycobacteria şi unele microorganisme (faţă de care monocitele au rol de protecţie), reprezentând o diminuare a răspunsului monocitar.

31.3.2.3. Hemoblastozele

Hemoblastozele reprezintă un grup de tumori apărute din celulele hematopoietice.

La baza apariţiei hemoblastozelor stă tulburarea maturizării leucocitelor provocată de blocarea diferenţierii acestora.

Tulburarea maturizării cu sporirea leucocitopoiezei de origine tumorală are loc sub acţiunea factorilor cancerogeni care pot provoca dereglări severe în procesul de multiplicare şi diferenţiere a celulelor hematopoietice, ceea ce duce la o înmulţire nelimitată a celulelor atipice cu capacitatea scăzută de maturizare. Ieşirea leucocitelor imature din măduva osoasă în sângele perieric se explică prin modificarea permeabilităţii barierei osomedulare.

Hemoblastozele în care măduva osoasă pretutindeni e invadată cu celule tumorale provenite din ţesutul hematopoietic şi care determină lezarea difuză a măduvei osoase sunt denumite *l e u c o z e.*

31.3.2.4. Leucozele

Leucoze reprezintă afecţiuni de origine tumorală generalizată a sistemului hematopoietic, având în calitate de manifestări proliferarea abundentă a ţesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacităţii de diferenţiere şi maturizare a celulelor hematopoietice (*analazie*) şi invadarea organelor nehematopoietice cu celule tumorale (*metaplazie*).

În sursele literare s-a înrădăcinat termenul învechit - *leucemie* considerat ca sinonim al leucozei, având la bază doar invadarea sângelui cu leucocite blastomatoase. Utilizarea acestui termen, după părerea lui A. Воробёв este incorectă întrucât la leucoze aparţin şi tumorile constituite nu numai din leucocite, dar şi din eritrocariocite, megacariocite, mai mult ca atât invadarea sângelui periferic cu leucocite nu este un criteriu obligator în leucoze.

31.3.2.4.1. Etiologia leucozelor ca şi a altor tumori este multelateral studiată dar defenitiv nu e stabilită.

Actualmente există mai multe teorii referitor la apariţia leucozelor.

Rolul radiaţiei ionizante. În condiţii experimentale, pe animale de laborator se poate provoca leucoza prin intermediul radiaţiei ionizante. Sunt date care demonsrează creşterea numărului de bolnavi cu leucoză după tratamentul efectuat cu raze Roentgen şi cu izotopi radioactivi, consideraţi ca agenţi leucemogeni.

S-a dovedit la fel că radiaţia ionizantă posedă acţiune lezantă specifică asupra cromozomilor din celulele tumorale.

Rolul factorilor chimici. În experiment sa demonstrat posibilitatea de a provoca leucoza la animale prin administrarea unor substanţe cancerigene cum sunt: metilcolantrenul şi dimetilbenzantracenul. Se poate de stimulat leucozogeneza cu metabolţii triptofanului şi tirozinei. Este dovedit că leucoza poate apărea mai frecvent la lucrătorii care au contact direct cu benzolul şi alţi solvenţi organici etc.

Rolul virusurilor. Există date experimentale convingătoare ce dovedeşte originea virotică în apariţia leucozelor. În rezultatul cercetărilor ştiinţifice experimentale au fost descoperiţi viruşii oncogeni – gene care instalându-se în genom, pot influenţa proliferarea incontinuă a celulei.

În ceea ce priveşte originea virotică a leucozelor la oameni, actualmente se pune în discuţie cu toate că este constatată originea virotica a limfomului Burkitt (virusul Epstain Barr, ce conţine ADN). La oamenii bolnavi de unele forme de leucoza s-a evedenţiat în celulele leucemice enzima transcriptaza inversă (ADN -polimeraza ARN dependentă) — indicele indirect ce argumentează postulatul că leucoza poate fi provocată de virusul oncogen, care conţine ARN.

Totodată a fost dovedit faptul că proliferaţia crescută a celulelor limfoide în limfomul Burkitt este determinată de mutabilitatea crescută a celulelor cu apariţia de mutaţii specifice, ceea ce dovedeşte originea mutaţională, dar nu infecţioasă a acestei tumori.

Rolul eriditătii. În apariţia leucozei poate avea importanţă şi particularităţile ereditare ale hematopoiezei. De exemplu sunt constatate cazuri de apariţie a leucozei în familiile unde sau mai înregistrat îmbolnăviri cu asemenea forme de leucoze.

S-a constatat o frecvenţă de îmbolnăviri de leucoză cu mult mai mare la bolnavii cu anomalii cromozomiale (boala Down, sindromul Klinefelter, Turner), la bolnavii cu defecte ereditare ale sistemului imun etc.

A. Воробёв, analizând rolul factorilor etiologici în apariţia leucozelor face concluzie că orice formă concretă de leucoză poate fi condiţionată fie de factorii exogeni, fie de predispoziţia endogenă, sau de combinarea aceştor factori. Mai mult ca atât aceşti factori de sine stătător nu provocă leucoza, dar determină mutabilitatea crescută a celulelor, ceea ce conduce la producerea de mutaţii specifice şi formarea de noi clone mutante.

31.3.2.4.2. Patogenia leucozelor

Patogenia leucozelor include elucidarea următoarelor fenomene şi procese patologice:

A. Atipismul tumoral;

B. Originea clonala in producerea leucozelor;

C. Progresia tumorala a leucozelor.

A. Atipismul tumoral. Prima particularitate in patogenia leucozelor e transformarea programei genetice normale a celulei in programa atipismului tumoral determinat de schimbarile aparute in genom sub acţiunea factorilor cancerigeni.

În leucoze celulele normale din ţesutul hematopoietic sunt înlocuite cu celule leucozice. Aceste celule sunt doar numai asemănătoare celor normale, având structură cromozomială modificată ceea ce le conferă capacităţi maligne.

Particularităţile esenţiale ale atipismului tumoral include: *atipismul de creştere, structural, biochimic, funcţional etc.*

Atipismul de creştere se caracterizează prin faptul că în măduva osoasă se produce o ”întinerire” patologică a celulelor hematopoietice, cauzată de o creştere difuză a numărului de celule blaste leucozice atipice, alături de cele normale. Celulele atipice blaste în leucoze sunt doar numai asemănătoare celor normale. Ele se deosebesc printr-o activitate proliferativă foarte mare, concomitent cu reprimarea sau chiar blocarea procesului de maturizare.

Măduva osoasă examinată prin puncţie arată că peste 20% din celulele medulare sunt celule leucemice „blastice". În ele se constată o disociere dintre maturizarea nucleului şi organitelor citoplasmatice. Se atestă prezenţa de corpusculi Auer, o bazofilie pronunţată a citoplasmei, o intensă granulaţie azurofilă, în timp ce diferenţierea granulelor secundare este tulburată.

Sângele periferic se caracterizează printr-un complex de modificări:

1. Invadarea cu cu celule blaste a sângelui periferic apărută ca rezultat al sporirii proliferării celulelor atipice leucozice. Este sporită diabaza (eliminarea celulelor din măduva osoasă) ca rezultat al permeabilităţii mărite a barierei histohematice.

Apariţia celulelor leucemice (blaste) în sângele periferic denotă cu certitudine instalarea leucozei, iar în cazul în care are loc invadarea sângelui cu celule blaste reflectă instalarea formei acute a leucozei.

În dependenţă de numărul total de leucocite precum şi de numărul de celule blaste în sângele periferic deosebim următoarele forme de leucoze:

leucoza leucemică, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite peste 100.000/mm^3 , asociat cu un *număr foarte mare de celule blaste* în sângele periferic;

leucoza subleucemică, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite până la 80.000/mm^3 asociat cu un *număr mare de celule blaste* în sângele periferic;

leucoza leucocitopenică, caracterizată prin micşorarea numărului de leucocite mai jos de 5 000/mm^3 , asociat cu *prezenţa de celule blaste* în sângele periferic;

leucoza aleucemică, caracterizată prin numărul normal de leucocite – 5000 - 6000/ mm^3 , nu se depistează celule blaste în sângele periferic, în schimb se măreşte numărul de leucocite atipice şi de celule blaste în măduva osoasă.

2. Apariţia aşa-numitului "Hiatus leucemicus"- simptom hematologic în leucoza mieloblastă acută, caracterizat prin invadarea sângelui periferic cu celule blaste alături de celule mature, iar cele intermediare lipsesc (de exemplu, sunt prezenţi mieloblaşti şi neutrofile segmentate, iar promielociţii şi mielociţii lipsesc), ceea ce denotă tulburarea diferenţierii celulelor leucozice cu blocarea maturaţiei acestora.

3. Apariţia aşa-numitei asociaţii eozino-bazofile - simptom hematologic în leucoza mieloidă cronică, caracterizat prin creşterea concomitentă a numărului de leucocite eozinofile şi bazofile în sângele periferic, ceea ce denotă maturizarea şi diferenţierea celulelor atipice blaste ale seriei mieloide angajate în direcţia eozinofilelor şi bazofilelor.

4. Apariţia aşa-numitelor amprente Botkin - Gumpreht – pete specifice (rămăşiţă nucleară de cromatină), apărute în frotiile sanguine la bolnavii cu leucoza limfoidă cronică ca rezultat a labilităţiei sporite a membranei nucleelor celulelor limfoblaste la acţiunea factorilor mecanici.

5. Apariţia granulaţiei azurofile şi corpusculilor Auer- granulaţii azurofile mari şi numeroase în citoplasma neutrofilelor şi formaţiuni, având formă de bastonaşe asemănătoare cu cristale. Reprezintă un simptom hematologic caracteristic al leucozei acute mieloblaste.

Atipismul structural prevede pe de o parte schimbările ce au loc la nivelul celulei - forma celulei, mărimea ei şi a nucleului, coraportul dintre mărimea nucleului şi cea a citoplasmei (*atipism celular*), pe de altă parte schimbările coraportului cantitativ, adică a numărului de celule leucozice şi alte celule hematopoietice existente în leucoza respectivă (*atipism tisular*).

De exemplu, în leucoza acută mieloblastă se poate determina 3 populaţii patologice de neutrofile circulante:

neutrofile care conţin numai granulaţie azurofilă, dar nu se formează granulaţia specifică secundară;

neutrofile care conţin numai granulaţie specifică secundară, dar nu se formează cea azurofilă;

neutrofile cu granulaţie specifică secundară şi cea azurofilă, dar această granulaţie nu conţine peroxidază.

Toate acestea confirmă faptul, că în leucoza acută mieloblastă are loc tulburarea diferenţierii normale a neutrofilelor.

Atipismul structural poate fi determinat de schimbări apărute la nivelul genomului cu dereglări ale sintezei acizilor nucleici, proteinelor, lipidelor şi ai altor constituienţi necesari în procesele plastice. De exemplu, în mieloblaşti (până la terminarea fazei S a ciclului mitotic), este întreruptă sinteza de ADN - semn caracteristic pentru leucoza mieloblastă acută şi cea cronică .

Atipismul biochimic în leucoza mieloblastă acută se caracterizează prin dereglarea sintezei unor enzime, de exemplu, a fosfatazei acide, mieloperoxidazei cu perturbarea proceselor metabolice în care aceste enzime iau parte.

În limfoleucoză limfocitele-B atipice pot sintetiza umunoglobuline anomale (lipsite de legături bisulfidice), structura şi componenţa cărora se deosebesc de cele normale (*paraproteinemia*).

În leucoze se constată *disproteinemia* - modificarea coraportului dintre albumine şi globuline cu supraproducerea (de către celulele leucozice) a imunoglobulinelor. Toate aceste modificări pot fi explicate prin schimbarea informaţiei genetice în limfocitele atipice cu mutaţia şi expresia unei gene mutante responsabile de sinteza moleculelor proteice calitativ modificate, ceea ce conduce la diverse tulburări de metabolism.

Atipismul funcţional în leucoze reprezintă o disfuncţie a celulelor leucozice care î-şi pierd activitatea sa funcţională, manifestată prin diminuarea activităţii fagocitare, dereglarea mecanismelor de realizare a imunităţii umorale şi celulare cu instalarea la asemenea bolnavi a stărilor imunodeficitare, însoţite de o micşorarea pronunţată a rezistenţei anticancerigene şi antiinfecţioase.

Disfuncţia celulelor leucozice este rezultatul perturbării procesului de maturaţie a leucocitelor reflectând totodată şi atipismul diferenţierii blastomatoase caracterizat atât prin diminuarea activităţii şi schimbarea structurii enzimelor leucocitare (*enzimopatii*), cât şi prin modificări în structura memebranei celulare (*membranopatii*). Mai mult ca atât, totalitatea de schimbări determinate de atipismul tumoral condiţionează şi apariţia diverselor manfestări nespecifice apărute în leucoză.

De exemplu, *inflamaţia* la bolnavii de leucoze evoluează cu predominarea reacţiilor alterative, exsudative, uneori ulcerative sau chiar necrotice. O asemenea evaluare a inflamaţiei în leucoze poate fi explicată prin reprimarea pronunţată a mecanismelor imune, suprimarea sintezei anticorpilor, mărirea permeabilităţii vaselor, etc. apărute ca rezultat al formarii de focare extramedulare ale hematopoiezei.

Febra apărută în leucoze poate fi explicată prin eliberarea pirogenului secundar – interleukinei-1, ca rezultat al lizei intense a leucocitelor atipice, sau/şi ca rezultat al existenţei mai îndelungate a infecţiilor respiratorii şi urinare, ulceraţiilor bucale etc.

Sindromul hemoragic în leucoze este determinat de trombocitopenie, iar uneori poate să apară în urma metastazării intramurale, ceea ce face ca vasele să devină poroase cu declanşarea sângerării.

Anemia şi trombocitopenia are mecanism asemănător, fiind determinate de suprimarea hematopoiezei normale, aceasta din urmă fiind explicată prin următoarele mecanisme:

- utilizarea intensă de către celulele blaste leucozice a substanţelor necesare eritrocitopoiezei (de ex., a acidului folic, vitaminei B_{12} etc);
- micşorarea activităţii proliferative a celulelor eritroide (celulele leucozice blaste inhibă eritrocitopoieza);
- instalarea hemolizei (celulele leucozice stimulează formarea de anticorpi antieritrocitari şi de limfocite T- killer).

În leucoze se poate constata şi *hipocuagulabilitatea* sângelui, determinată de trombocitopenie, anemie şi de dereglări ale capacităţilor plachetare hemostatice, induse de celulele leucozice blaste.

B. Originea clonală în producerea leucozelor reprezintă a doua paricularitate importantă în mecanismul de producere a leucozelor care presupune că celulele leucozice reprezintă anumite *clone* – adică colonii de celule provenite dintr-o celulă mutantă cu caractere specifice ale acesteea. Mai mult ca atât ele au provenenţă din celula "stem", uşor pătrund în sângele periferic şi pot forma colonii pretutindeni în ţesutul hematopoietic.

Formarea de colonii determină *metastazarea* chiar de la începutul instalării procesului tumoral, ceea ce nu se observă de exemplu, în caz de cancer sau sarcom, metastazarea având loc doar în fazele tardive ale acestora.

Există date convingătoare că la baza leucozelor nu stă perturbarea activităţii sistemului hematopoietic, nici dereglarea maturizării celulelor normale, dar apariţia la început a unei celule mutante, iar mai apoi a mulţimei de celule tumorale, adică a unei *clone leucozice.*

C . Progresia tumorală este a treia particularitate necesară în patogenia leucozelor. La baza progresiei tumorale stă variabilitatea crescută cromozomială a celulelor leucozice, cecea ce duce la apariţia de noi clone mutante în clona tumorală primara, determinând astfel variabilitatea capacităţilor tumorii respective.

Este dovedit faptul că din momentul leziunii primare a celulei până la transformarea urmaşilor ei în celule tumorale trebuie să aibă loc un şir repetat de shimbări în aparatul genetic al celulei.

Prin urmare, progresia tumorală în esenţa sa reprezintă un mecanism de creştere, de amplificare a intensităţii de malignizare a procesului tumoral.

Hemoblastozele, de regulă, în dezvoltarea lor parcurg 2 faze: *a) monoclonală,* numită forma benignă (forma uşoară) a leucozei şi *b) policlonală* - forma malignă (forma severă).

Deosebim următoarele legităţi ale progresiei tumorale:

1) transformarea leucozei monoclonale în cea policlonală;
2) transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;
3) metastazarea hematoblasozelor extramedulare în măduva osoasă;
4) metastazarea celulelor leucozice în organele la distanţă de cele hematopoietice şi în ţesuturile extrmedulare ;
5) reprimarea hematopoiezei normale cu apariţia anemiei, trombocitopeniei şi leucocitopeniei;
6) înlocuirea celulelor diferenţiate cu celule blaste denotă trasformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;
7) pierderea specificităţii citochimice a celulelor blaste ceea ce le fac să devină neidentificate prin reacţii citochimice;
8) modificarea formei nucleelor celulelor blaste – de la cea rotundă la o formă neregulată cu o suprafaţă mult mai mare;
9) metastazarea extramedulară a hemoblastozelor denotă apariţia unei noi clone de celule leucozice;
10) creşterea rezistenţei leucozei la tratamentul citostatic denotă trecerea (transformarea) formei monoclonale în cea policlonală; apare o etapă calitativ nouă (mai severă, mai malignă) în dezvoltarea acestei tumori.

Aşadar, progresia tumorală reprezintă schimbările calitative apărute în structura celulelor leucozice ca rezultat al variabilităţii crescute a aparatului genetic ce duce la instalarea formei tumorale policlonale cu apariţia şi selecţia de noi clone mutante.

Prin urmare, datele citogenetice care au confirmat schimbările cromozomiale în celulele leucozice şi cele experimentele ce au demonstrat transmiterea AND-lui din celula leucozică în celula normală cu transformarea acesteia în celulă leucozică, precum şi în conformitate

cu legităţile progresiei tumorale se poate conchide că în patogenia leucozelor rolul primordial îi revine originei genetice mutaţionale.

Este vorba despre mutaţiile specifice (caracteristice pentru fiecare formă de leucoză aparte), responsabile pe de o parte de proliferarea celulelor, iar pe de altă parte de etapele de diferenţiere a ţesutului hematopoietic.

Astfel de mutaţii specifice pot să apară numai în cazul în care are loc mutabilitatea crescută a celulelor normale sub acţiunea nespecifică fie a radiaţiei ionizante, fie a factorilor chimici, virusurilor sau chiar a defectelor genetice ale celulelor hematopoietice.

La rândul său instabilitatea tumorală a genotipului caracterizată prin apariţia de celule mutante tumorale duce la mutaţii repetate cu selectarea de noi clone ce posedă noi calităţi. Apare mai întâi proliferarea monoclonală ceea ce reprezintă dezvoltarea leucozei benigne. Mai apoi, în celulele leucozice apar din nou mutaţii specifice repetate cu selectatrea de noi clone mutante autonome - *subclone* cu declanşarea proliferării policlonale, instalarea progresiei tumorale şi leucozei maligne.

31.3.2.4..2. Clasificarea leucozelor

Unii savanţi clasifică hemoblastozele în: *a) leucoze* şi *b) hematosarcome.*

La baza acestei clasificări stă porvenenţa leucozei din celulele hematopoietice ale măduvei osoase, iar hematosarcomele sunt provenite din celulele hematopoietice extramedulare. În afară de aceasta, hematosarcomele se caracterizează printr-o creştere tumorală locală, celulele ne fiind răspâdite prin sistemul hematopoietic până la apariţia metastazelor. Întrucât originea neoplazică e unică pentru ambele grupe, alţi autori consideră că ambele forme fot figura sub denumirea de leucoză.

La baza clasificării contemporane a leucozelor stă mai multe criterii de tipizare. Actualmente, o clasificare unică a leucozelor încă nu există. Totuşi, se poate de enumerat următorele crirerii:

a) morfologia tipului de celule ce constituie masa celulară tumorală,

b) gradul de tulburare a procesului de diferenţiere a celulelor leucozice atât structural (structura nucleelor, coraportul nucleocitoplasmatic), cât şi citochimic (reacţiile

citochimice specifice, în baza cărora se pot diferenţia celulele seriei mieloide de cele ale seriei limfoide);

c) numărul de celule blaste în măduva osoasă şi în sângele periferic, fenotupul umunologic şi particularităţile genetice ale acestor celulle;

d) evoluţia şi gradul de exprimare a progresiei tumorale a leucozelor.

De menţionat că la baza clasificării leucozelor în forme acute şi cronice pe prim plan stă gradul de tulburare a procesului de diferenţiere a celulelor în măduva osoasă şi modificările calitativ morfologice ale celulelor apărute în sângele periferic, dar nu evoluţia bolii.

A. Leucozele acute

Leucozele acute sunt foarte severe (maligne) cu predominarea în măduva osoasă a celulelor blaste atipice. După denumirea celulelor blaste care predomină în măduva osoasă şi în sângele periferic, precum şi după particularităţile citochimice ale acestora, leucozele acute se pot subdiviza în: a) leucoze acute *mieloblaste,* b) leucoze acute *limfoblaste, c)* leucoza acută *promielocitară, d)* leucoza acută *monoblastă, e) leucoza acută eritromieloblastă şi f)* leucoze acute *nediferenţiate morfologic şi citochimic etc* (fig.18) .

a) Leucoza acută mieloblastă e formă cea mai frecvent întâlnită la adulţi. Frecvenţa acestei forme variază de la 30 până la 50% din numărul bolnavilor de leucoză.

De menţionat faptul că în această formă de leucoză procesul de diferenţiere a seriei granulocitare este tulburat la nivelul celulelor mieloblaste fiind caracterizat prinpr-un dezechilibru dintre maturizarea nucleului şi organitele citoplasmatice a acestor celule.

Simptomul principal în leucoza acută mieloblastă e invadarea sângelui periferic cu celule blaste (80-90%). Nucleele celulelor blaste conţin multe nucleole. Citoplasma lor conţine granulaţie azurofilă şi corpusculi Auer. Reacţia la mieloperoxidază şi lipide e pozitivă.

În măduva osoasă numărul de celule hematopoietice normale evident e micşorat, în schimb predomină infiltrarea cu celule leucozice.

În sângele periferic se constată anemie, granulocitoză pronunţată şi trombocitopenie – simptome hematologice ce reflectă perturbarea hematocitopoiezei normale în măduva osoasă.

În această formă de leucoză se constată granulocite foarte tinere (mieloblaşti), alături de cele mature (segmentate), între ele neexistând celule intermediare (promielociţi, mielociţi, metamielociţi), fenomenul fiind denumit *"hiatus leucemicus"*.

b) Leucoza acută limfoblastă se caracterizează printr-o proliferare necontrolată a celulelor progenitoare şi celor precursoare a seriei limfoide, însoţită de limfadenopatie, osalgie, mărirea nodulilor limfatici şi splinei. De regulă se atestă la copii.

Se deosebesc trei forme morfologice de limfoleucoză acută:

- *leucoza microlimfoblastă acută cu celule* (L_1) - celule în care raportul nucleuocitoplasmatic al maturaţiei este mărit. Nucleul are forma normală şi conţine nucleole puţin vizibile. Limfoblaştii au un diametru mic, numărul de nucleole este redus, vacuolizarea

citoplasmei e puţin pronunţată, celulele blaste conţin *polizaharide şi fosfataza acidă.* Această formă se constată la copii.

Fig.18. Manifestările hematologice şi clinice în leucoze oriz.

- *leucoza limfoblastă acută cu celule* (L_2) - celule în care raportul nucleuocitoplasmatic al maturaţiei nu este mărit. Celulele se caracterizează prin dimensiuni mari cu nucleu secţionat şi nucleole clar vizibile. La coloraţia frotiilor cu sudan, lipidele în citoplasma celulelor nu sunt identificate. La fel sunt negative şi reacţiile citochimice la peroxidază şi esterază. Glicogenul este repartizat în citoplasmă în formă de granule. Această formă se constată la adulţi.

- *leucoza macrolimfoblastă acută cu celule* (L_3) - celule cu dimensiuni mari, cu nucleu oval şi nucleole pronunţate. În celule se constată vacuolizarea citoplasmei. Această formă se constată la copii şi la adulţi.

Studierea marcherilor T şi B de pe suprafaţa celulelor blaste a făcut posibilă clasificarea leucozei acute limfoblaste în următoarele forme:

a) forma tipică - reacţionarea pozitivă la antiserul specific pentru leucoză limfoblastă acută;

b) forma celulară T - are marcheri pe suprafaţa lifocitelor T; c) forma celulară B - are Ig pe suprafaţa limfocitelor B;

d) forma celulară (0) - limfocite cu nucleotidtransferaza terminală.

Particularităţile specifice histochimice ale leucozei acute limfoblaste constă în faptul că în celulele blaste nu se determină peroxidaza, fosfolipaza, în schimb este caracteristică reacţia pozitivă la glicogen, ataşat în citoplasmâ sub formă de granule în jurul nucleului. Este strict negativă reacţia la mieloperoxidază şi lipide. În sânge se constată anemie normocromă, creşte viteza de sediementare a eritrocitelor.

c) Leucoza acută promielocitară. În măduva osoasă se constată celule blaste atipice şi foarte mulţi promielociţi şi mielociţi atipici. Citoplasma acestor celule e bogată în granulaţie de culoare violetă-brună, situată şi pe nuclee. Granulaţia conţine mucopolizaharide acide. Celulele acestei forme de leucoză conţin un număr mare de lizozomi. Citochimic se determină prin reacţia pozitivă la peroxidază, fosfataza acidă, lipide, esteraza nespecifică. Glicogenul în citoplasmă e răspândit difuz.

d) Leucoza acută monoblastă. Se întâlneşte rar, foarte puţin se deosebeşte de leucoza mieloblastă. În sângele periferic la bolnavii cu această leucoză se constată un număr mare de granulocite tinere. Celulele blaste au forma de bob cu multe nucleole în nucleu. Citochimic se determină prin reacţia pozitivă la peroxidază, fosfataza acidă, esteraza nespecifică.

e) Leucoza acută eritromieloblastă. Se caracterizează prin hiperplazia celulelor seriei eritriode fără semne evidente de hemoliză. Celulele blaste provin din celula predecesoare mielopoiezei. Prin aceasta se explică transformarea eritromielozei acute în cea mieloblastă, iar mai rar, şi în cea mielomonoblastă. În sângele periferic se constată o anemie normo- sau hipercromă, fără reticulocitoză, în scimb în sânge se depistează leucocitopenie şi trombocitopenie.

B. Leucozele cronice

Au o evoluţie relativ mai benignă, masa celulară fiind constituită din celule diferenţiate din toate etapele de maturaţie, dar cu o întârziere parţială a maturaţiei. Acumularea de celule cu grad diferit de maturaţie, denotă persistarea mai îndelungată a fazei monoclonale.

După tipul de celule blaste depistate în sângele periferic se deosebesc: a) leucoza cronică mieloidă, b) leucoza cronică limfoidă, c) leucoză cronică monocitară, d) leucoză cronică megacariocitară, e) eritromieloza cronică, f) eritremia ş.a. (fig.18.).

a) *Leucoza cronică mieloidă* se caracterizează printr-un proces tumoral care afectează toate seriile măduvei osoase: granulocitară, monocitară, şi eritrocitară. Procesul poate fi răspândit în ficat, splină iar în fazele avansate - în orice ţesut. De menţionat că în măduva osoasă are loc infiltraţia difuză a ţesutului gras cu elemente mieloide, uneori se constată focare vaste de necroze, în splină şi nodulii limfatici se constată atrofia ţesutului limfatic, permanent are loc resorbţia ţesutului osos.

În sângele periferic se constată o leucocitoză neutrofilă pronunţată (10 000, 50 000, 100 000 leucocite/mm^3 . În fazele avansate leucoza mieloidă cronică capătă semne maligne: febra înaltă istovitoare, starea caşectică progresivă, dureri în oase, stare anemică pronunţată şi slăbiciune. De regulă se constată mărirea în volum a splinei, mai rar a ficatului, sangerări, determinate de micşorarea numărului de plachete în sânge.

Cu toate că granulocitele se maturizează până la neutrofile segmentate, defectul aparatului cromozomial (scurtarea cromozomului în perechea 22 cu translocarea mai frecvent în perechea 9) conduce la micşorarea capacităţii fagocitare a leucocitelor, la schimbarea coraportului enzimelor în granulocite.

Un semn important în leucoza cronică mieloidă e prezenţa în formula leucocitară a întregului rând mieloid, începând cu celulele mieloblaste şi terminând cu cele segmentate, procesul de maturaţie a granulocitelor fiind mai puţin dereglat în comparaţie cu cel din leucoza acută. În sângele periferic frecvent se constată creşterea numărului de eozinofile şi bazofile – aşa-numita asociaţie eozino-bazofilă.

Pentru leucoza cronică mieloidă este caracteristică nestabilitatea aparatului cromozomial al celulelor leucozice care conduce la apariţia de celule noi, din clone noi, mai maligne.

În fazele avansate are loc transformarea formei monoclonale în cea policlonală.

b)Leucoza cronică limfoidă are la bază proliferarea neoplazică a celulelor limfoide din grupul limfocitelor B. Astfel, în leucoza cronică limfoidă, celule-B î-şi pierd capacitatea de a se diferenţia în celule plasmatice, ceea ce conduce la reprimarea funcţiei de sinteză a imunoglobulinelor. Mai mult ca atât, are loc şi creşterea masei limfocitare totale (acumularea de limfocite leucemice în sânge, măduva ocoasă, ganglionii limfatici, splină cu mărirea în volum a acestor organe), ceea ce determină criteriile morfofuncţionale de bază ale *leucozei limfoide cronice*.

Atipismul procesului limfoproiferativ poate fi explicat prin faptul că aceste limfocite leucozice funcţional se deosebesc mult de limfocitele normale, aparţinând unei singure „colonii" celulare. Această populaţie monoclonală de celule leucozice intră în conflict cu populaţia normală de limfocite, care duce la scăderea numărului de limfocite normale, ceea ce determină

diversitatea de dereglări severe ale mecanismelor imune, din care cauză imunitatea umorală e reprimată considerabil, ceea ce explică apariţia diverselor complicaţii.

Infiltrarea maduvei osoase cu limfocite leucozice şi dezvoltarea reacţiilor autoimune, determina apariţia insuficienţei medulare (anemie, granulocitopenie şi trombocitopenie). În cazuri grave ţesutul mieloid din măduva osoasă poate fi substituit complect cu infiltrat leucemic limfocitar (*metaplazia*) .

În sângele periferic se constată un număr mare de limfocite, fiind prezente şi prolimfocite unitare, uneori şi limfoblaşti.

Foarte frecvent se atestă în frotiu aşa-numitele *umbre Gumpreht*, care nu sunt altceva decât amprentele nucleelor limfocitelor distruse la pregătirea frotiului. Măduva osoasă din punct de vedere histologic se caracterizează printr-o creştere difuză sau focară de limfocite.

În faza manifestă a leucozei poate să apară citoliza autoimună, mai cu seamă a eritrocitelor şi trombocitelor cu dispariţia reticulocitelor din sângele periferic şi cu un procent foarte mic de eritrocariocite în măduva osoasă. Deci, leucoza cronică limfoidă poate fi diagnosticată în baza numărului mărit de limfocite în sângele periferic şi instalării procesului limfoproliferativ în măduva osoasă.

Dacă are loc proliferarea masivă a celulelor limfoide care produc imunoglobuline M patologice cu infiltrarea acestora în măduva osoasă, splină şi ganglioni limfatici, atunci e vorba de apariţia aşa-numitei *macroglobulinemiei primare Waldenstrom,*

caracterizată prin sindromul vâscos, încetinirea torentului sanguin, staza din vasele mici şi sindromul hemoragic. Ultimul este cauzat de micşorarea coagulabilităţii apărută ca rezultat al funcţiei insuficiente a plachetelor, inhibate de macroglobulina formată de limfocitele leucozice.

Leucoză cronică monocitară se caracterizează printr-un proces tumoral cu numărul foarte mărit de celule monocitare în măduva osoasă şi sângele periferic. În frotiul sângelui periferic alături de monocitele mature se constată eritrocariocite şi promonocite solitare. Semnul caracteristic al acestei forme e nivelul crescut al concentraţiei de lizozimă în sânge şi urină, precum şi reacţia pozitivă la esteraza nespecifică.

Leucoza cronică eritromieloidă se caracterizează printr-un proces tumoral cu hiperplazia măduvei roşii a oaselor, prezenţa în sângele periferic a eritocariocitelor, uneori şi a promielociţilor, mielociţilor, eritroblaştilor şi mieloblaştilor. Apare o anemie normocromă cu o creştere moderată a numărului de reticulocite în sângele periferic. În punctatul splinei se constată semne de metaplazie, un mare număr de eritrocariocite. Pentru leucoza cronică eritromieloidă este caracteristică reacţia pozitivă la fosfataza acidă.

Leucoza cronică megacariocitară reprezintă un proces tumoral predominant al seriei megacariocitare. În sângele periferic se constată o hipertrombocitoză (800 000 – 1 000 000 trombocite/mm^3), bazofilie şi trombocite deformate.Uneori în ficat se poate constata infiltraţia mieloidă şi megacariocitară.

Leucoze cronice mieloide neidentificate. **Alături de formele clasice ale leucozelor cronice există şi un grup de leucoze cronice care nu pot fi identificate specific. În aceste forme de leucoze se constată o hiperplazie mieloidă polimorfocelulară în măduva osoasă şi o bazofilie cu un mecanism încă necunoscut.**

31.3.2.5. Limfoamele

Limfoamele reprezintă un grup de tumori caracterizate prin proliferarea blastomatoasă locală a ţesutului imfoid.

Deosebim limfoame Hodgkiniene şi limfoame nonHodgkiniene

A. Limfoamele Hodgkiniene denumite şi *boala Hodgkin* (*Limfogranulomatoza*) se caracterizează printr-o proliferarea granulomatoasă cu prezenţa în infiltratele celulare din ganglionii limfatici a celulelor Shternberg - celule gigante cu semne de diviziune a nucleelor.

În celulele Shternberg se constată nuclee (în număr de 2-3), încongurate de o zonă de cromtină lucidă. La baza limfoamelor Hodgkiniene stă disfuncţia limfocitelor T, apărută ca o reacţie autoimună la stimularea oncogenă (virusul), iar dezvoltarea reacţiei de hipersensibilitate tardivă apare secundar.

Mărirea în volum a ganglionilor limfatici cervicali este una din primele manifestări clinice ale limfogranulomatozei.

În faza 2-a a bolii, în procesul prolifetativ sunt antrenaţi ganglioni limfatici ataşaţi pe de o parte a diafragmului. În faza 3-ea – pe ambele părţi ale diafragmuli, iar în faza 4-a are loc răspândirea metastazelor şi în organele nelimfoide.

B.Limfoamele nonHodgkiniene reprezintă tumorile de origine limfoidă şi nelimfoidă precum şi tumorile ganglionilor limfatici. Prezentăm 2 forme mai frecvent întâlnite.

Limfocitoamele – sunt tumori, constituite din limfocite mature şi prolimfocite, provenite din populaţiile celulare B şi T. Tumoarea are o structura identică cu cea a ganglionilor limfatici. Limfocitoamele sunt considerate ca tumori benigne.

Limfosarcoamele - sunt tumori maligne, constituite din celule blaste ale seriei limfoide (limfobaşti şi prolimfoblaşti).

S-a dovedit că sistemul imun are importanţă şi în dezvoltarea limfoamelor nonHodgkiniene, întrucât aceste limfoame se pot constata la indivizii care timt îndelungat au fost supuşi stimulării imunologice sau tratamentului imunodepresiv.

31.4. Procese patologice tipice şi schimbările reactive în sistemul tromocitar

Modificările cantitative şi calitative ale trombocitelor pot reflecta diverse devieri funcţionale sau pot fi ca consecinţă a leziunilor sistemice în organele hematopoietice.

Schimbările reactive în sistemul tromocitar sunt însoţite de multiple perturbări ale activităţii vitale ale organismului fiind reprezentate fie prin *trombocitoză,* fie prin

trombocitopenie sau prin schimarea particularităţilor funcţionale ale plachetelor (*trombocitopatii*). Uniori toate acestea variante patologice tipice pot fi asociate.

Trombocitul reprezintă element figurat (anucleat) al sângelui cu un grad înalt de diferenţiere, având un rol important în hemostază.

Trombocitopoieza include mai multe etape în cursul carora celula „stem" medulară multipotentă se transformă în megacariocit matur.

Maturaţia megacariocitului cuprinde următoarele procese evolutive: *poliploidizarea nucleului, maturaţiă citoplasmatică şi eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului.*

Poliploidizarea nucleului, proces caracterizat prin endoreplicarea AND-lui nuclear. Procesul de poliploidizare reprezintă creşterea, lobularea şi segmentarea masei nucleare până la aspectul caracteristic seriei megacariocitare. Procesul de maturaţie nucleară ia sfârşit odată cu dispariţia nucleolului, fenomen care demonstrează tranziţia de la megacarioblast la promegacariocit.

Maturaţiă citoplasmatică, începe cu separarea de unităţi pretrombocitare prin intermediul unui sistem de membrane provenite din invaginarea membranei citoplasmatice. În afară de formarea şi demarcarea unităţilor pretrombocitare, procesul de maturaţie citoplasmatică se caracterizează şi prin apariţia în granulele plachetare ε. depozite de glicogen.

Eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului se produce atunci, când maturaţia citoplasmei a atins stadiul final.

Procesul de maturaţie şi eliminare trombocitară se desfăşură ciclic, sub controlul *trombopoietinei* - factor molecular cu acţiune asemănătoare eritropoietinei. Există şi factorul molecular splenic dotat cu activitate inhibitoare asupra trombopoietinei. Acest factor splenic reprimă sau acţionează antagonist si competitiv asupra eritrocitopoiezei.

După eliberare, trombocitele tinere ajung în circulaţia sanguină unde, după 1—2 zile de viaţă, capătă caracterele morfologice şi funcţionale ale elementelor mature (*plachete circulante*). Circa 1/3 din trombocitele tinere sunt reţinute în sinusurile splenice întrun pool stagnant înainte de a fi eliberate în circulaţia generală (*plachete stagnante*). O altă parte dintre trombocitele endovasculare sunt aderate la stomele endoteliului vascular (*plachete marginate, necirculante*).

S t r u c t u r ă**.** Placheta este dotată cu o membrană lipoproteică, pe suprafaţa cărei pot fi ataşaţi diverşi receptori: *glicoziltransferaza* receptor pentru colagen, receptori pentru ADP, serotonină, adrenalină etc. Stratul „pufos", al membranei plachetare este format din glicoproteine şi mucopolizaharide, pe care sunt adsorbite aminele biogene, factorii plasmatici ai coagulării (fibrinogenul, factorii V, VIII, IX, XI, XII), activatorii si inhibitorii fibrinolizei etc., care alcătuiesc aşa-numita *atmosfera plasmatică periplachetară.*

În citoplasma plachetei deosebim două zone: a) zona centrală densă granulară - - *granulomerul,* şi b) zonă periferică agranulară - *hialomerul.*

Granulele citoplasmice ale plachetelor reprezintă organite celulare individualizate:

granulele α, conţin fibrinogen, fosfolipide, enzime hidrolitice,

corpii denşi, conţin factorul 4 trombocitar, factorul 5 trombocitar (serotonina), ATP, ADP şi catecolamine;

granulele β, conţin enzimele care asigură glicoliza, şi metabolismul energetic; reprezentând echivalentul mitocondriilor;

granulele γ , sunt echivalentul vacuolelor;

granulele δ, sunt echivalentul ribozomilor;

***granulele ε,* sunt rezervele de glicogen plachetar.**

În zona periferică a citoplasmei, o sistemă de microtubuli joacă rol de schelet plachetar. Microfilamentele răspândite în citoplasmă reprezintă expresia morfologică a *trombosteninei* - proteină cu proprietăţi contractile, asemănătoare actomiozinei.

Citoplasma trombocitului delimitată de invaginări ale membranei, comunică cu suprafaţa celulei, realizând captarea din mediu a unor factori, de exemplu, a serotoninei şi eliminarea altora în cursul reacţiei de eliberare a hemostazei primare.

R o l u l f i z i o l o g i c al trombocitelor constă în:

a) asigurarea hemostazei primare cu formarea trombului alb parietal;

b) participarea în hemostaza secundară (la timpul plasmatic) prin intermediul celor 9 factori plachetari;

În afară de hemostază, trombocitele mai posedă următoarele funcţii:

c) *de protecţie* a endoteliului vascular (plachetele încorporate în stomatele endoteliului posedă caracter protector);

d) *de transport* a substanţelor vasoactive (serotonina sanguină în întregime este transportată de trombocite);

e) *de eliberare* a factorilor chemotactici, bactericizi şi de permeabilitate (de ex., în reacţia inflamatorie).

31.4.1. Trombocitozele

Trombocitoză reprezintă o stare caracterizată prin creşterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (350 000 /mm^3).

Trombocitozele pot fi divizate în reactive şi sistemice.

Trombocitozele reactive pot fi atestate ca fenomene fiziologice în perioada premenstruală, postopertorie (de exemplu, după extirparea splinei), în perioada de metastazare a tumorilor la oase, în sângerări etc.

Trombocitozele reactive nu se menţin timp îndelungat şi, de regulă, sunt moderate. De menţionat că trombocitoza poate fi mai pronunţată şi atinge cifre mari după extirparea splinei. În astfel de condiţii, trombocitoza poate fi periculoasă întrucât poate favoriza instalarea trombozei.

Trombocitozele sistemice pot să apară ca urmare a leziunilor sistemice ale organelor hematopoietice. Mai frecvent pot fi constatate în osteomielosclerozе, eritremie, leucoza mieloidă cronică şi mielofibroză.

Cu toate că în aceste afecţiuni numărul de trombocite este foarte mare (uneori atinge câteva milioane/mm^3), totuşi sângerările apărute sunt legate de funcţia inefectivă a trombocitelor leucemice.

31.4.2. Trombocitopeniile

Trombocitopenie reprezintă micşorarea numărului de trombocite mai jos de 100 000 - 150 000/mm^3.

Etologia şi patogenia. Trombocitopenia poate să apară ca rezultat al următoarelor procese:

a) reprimării trombocitopoiezei,

b) distrugerei intense (lizei) a trombocitelor,

c) consumului exagerat de plachete sau

d) depozitării abundente a plachetelor în splină.

(a) *Reprimarea trobocitopoiezei* conduce la apariţia unei trobmocitopenii absolute, determinată de perturbări ale maturaţiei megacariocitelor. Dereglarea maturaţiei poate fi cauzată de radiaţia ionizantă, de deficitul vitaminei B_{12} , sau acudului folic, de acţiunea unor preparate medicamentoase (de ex., a diureticelor tiazidice, de deficitul de factor stimulator al coloniilor megacariocitare etc.

(b) *Distrugerea intensă de plachete* poate să reflecte un conflict autoimun, de ex., *sindromul autoimun Werlghoff*. În aceste împrejurări, la bolnavi în sângele periferic se poate depista anticorpi antitrombocitari. Trombocitopenia poate fi atestată şi în intoxicaţii, infecţii, precum şi la la nou-născuţi în cazul în care autoanticorpii pătrunşi prin placentă de la mamă produce aşa-numita trombocitopeniea nou-născuţilor.

(c) *Consumul exagerat de plachete* cu instalarea trombocitopeniei de consum se constată în prima fază a sindromului de coagulare intravasculară desiminată.

(d) *Depozitarea abundentă de plachete* în splină se atestă în diverse stări patologice asociate cu splenomegalia (de ex., în ciroza ficatului, hipertensiunea portală etc).

Mai frecvent tromocitopenia reprezintă o expresie a tulburării funcţiei aparatului megacariocitar (reţinerea procesului de fragmentare a trombocitelor), constatată în purpura trombocitopenică - boala Werlghoff. În această boală numărul de trombocite scade foarte pronunţat (60 000/mm^3 şi mai jos), având un caracter stabil şi progresiv. Trombocitele sunt mari în dimensiuni, au o formă atipică, citoplasma bazofilă şi săracă în granulaţia specifică. Din punct de vedere funcţional trombocitele în boala Werlghoff nu sunt modificate ceea ce determină lipsa sângerării la bolnavii cu această maladie.

Este dovedit faptul că punctul critic de instalare a sângerării la aceşti bolnavi e scăderea numărului de trombocite mai jos de 30 000/mm^3. Micşorarea numărului de trombocite în sângele periferic conduce la tulburarea coagulabilităţii sângelui, exprimată prin mărirea timpului sângerării şi tulburarea retracţiei chiagului.

Trombocitopeniile sunt caracteristice şi pentru stările hipo – şi aplazice în măduva osoasă, apărute în formele grave ale leucozelor cronice mieloide şi limfoide mai cu seamă la bolnavii trataţi cu preparate citostatice.

31.4.3.Ttrombocitopatiile

Trombocitopatie reprezintă o stare caracterizată prin dereglarea capacităţilor de adeziune, agregare şi coagulare ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau defecte stabile structurale şi biochimice ale plachetelor.

Unul din aceste defecte e dereglarea eliberării din plachete a ADP-ului, tromboplastinei (FP_3,) şi serotoninei plachetare (FP_5).

Un alt defect constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP. Micşorarea capacităţii de agregare poate fi cauzată şi de patologia organitelor plachetare (granulelor alfa, corpilor denşi plachetari etc). Astfel se micşorează capacitatea de adeziune şi agregare plachetară. *Vezi şi Sindroamele hemoragice* în capitolul "Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant".

32. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI FLUIDOCOAGULANT

32. Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant

32.1 Hipercoagularea. Sindromul trombotic

32.1.1. Tromboza

32.1.2. Sindromul trombotic

32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea

32.2.5. Sindroame hemoragice datorite activării exagerate a sistemului fibrinolitic.

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării.

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

Echilibrul fluidocoagulant reprezintă o integralitate de procese fiziologice, care pe de o parte asigură fluiditatea sângelui (funcţia de autoconservare), iar pe de altă parte preîntâmpină sau chiar stopează sângerarea din arborelul vascular în caz de lezare a acestuia.

Echilibrul fluidocoagulant este asigurat de o diversitate de procese fiziologice şi biochimice foarte complicate, dar mai cu seamă de funcţionarea armonioasă a *hemostazei fiziologice, sistemului anticoagulant şi celui fibrinolitic*.

Hemostaza fiziologica reprezintă o complixitate de fenomene interdependente suprapuse în timp (adeziunea, agregarea reversibilă, agregarea ireversibilă, metamorfoza vâscoasă şi coagularea propriu-zisă) ce realizează formarea chiagului cu sistarea sângerării.

Sistemul anticoagulant. Coagularea declanşată, fiind un proces fermentativ ar trebuii să asigure trasformarea întregii cantităţi de fibrinigen în fibrină. Totuşi, aseasta nu se întâmplă datorit faptului că există sistemul anticoagulant cu inhibitorii săi reprezentaţi de antitrombochinaze care împiedică formarea trombinei şi antitrombine care, după formarea chiagului, adsoarbe restul de trombină, totodată tronsformând-o în forma neactivă, ceea ce împiedică procesul de formare a chiagului în afara zonei leziunii vasului.

Sistemul fibrinolitic reprezintă o totalitatea de reacţii care participă la dizolvarea surplusului de cheag (polimerului insolubil de fibrina), devenit inutil dupa oprirea hemoragiei. De menţionat că sistemul fibrinolitc nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrităţii vaselor (în acest loc fibrinoliza este blocată), mai mult ca atât, odată cu finisarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării chiagului în întreaga circulaţie sanguină.

Aceste procese biochimice, reprezintând „cascade enzimatice" antagoniste cu participarea diverşilor factori celulari, tisulari si moleculari, specifici si nespecifici cu acţiune catalizatorie, activatorie şi inhibitorie, se desfăşoră în mod continuu, la un nivel cantitativ perfect echilibrat, realizând echilibrul fluidocoagulant.

De menţionat că hemostaza si fibrinoliza în condiţii fiziologice au caracter protector. Temporar poate predomina unul dintre aceste 2 procese, pentru ca ulterior să predomine celălalt cu reechilibrarea raportului normal dintre ele. De ex., răspunsul hemostatic la un traumatism vascular sau cel trombolitic la formarea unui microtrombus.

Hemostaza fiziologică include *hemostaza primară,* la care iau parte vasele şi trombocitele, realizând oprirea temporară a sângerării prin intermediul formării trombusului plachetar parietal ireversibil şi *hemostaza secundară sau coagularea propriu-zisă*, efectuată de factorii plasmatici ai coagulării.

Hemostaza primară reprezintă prima etapă în procesul trombogenezei**.** Cauzele principale sunt : lezarea integrităţii peretelui vascular, modificările fizico-chimice ale sângelui şi încetinirea curentului sanguin.

Această etapă dinamică include aşa-numutul *mecanism* sau *"timpul vasculoplachetar"* care realizează stoparea sângerării din vasele microcirculatorii.

Mecanismul vascular începe cu leziunea apărută la nivelul peretelui capilar, care produce în mod reflex *spasmarea* acestuia, mediată de mediatorii vasoactivi (serotonină, adrenalină, noradrenalină) cu încetinirea circulaţiei în această zonă secţionată, fapt ce favorizează reducerea lumenului vascular cu diminuarea debitului sanguin şi încetinirea curculaţiei sanguine - condiţii necesare pentru oprimarea sângerării. Imediat dupa spasmul vascular se include *mecanismul plachetar* cu declanşarea adeziunei trombocitelor la colagenul descoperit în locul leziunii peretelui capilar. Întrucât ambele mecanisme sunt succinte şi intercalate, în unele surse literare se descriu ca un singur mecanism - *mecanismul vasculoplachetar*, caracterizat prin adeziunea şi agregarea plachetară.

A d e z i u n e a – capacitatea plachetelor de a se alipi la suprafeţe străine (la colagen). În primul rând aceasta se datoreşte faptului că în locul leziunii colagenul î-şi schimbă potenţialul electric, în al doilea rând, glicoziltransferaza de pe suprafaţa membranei plachetare se uneşte cu grupele glicozile nesăturate a colagenului (se instalează mecanismul biochimic al adeziunei plachetare). De menţionat faptul că adeziunea plachetară poate fi efectivă numai în prezenţa factorului Willebrand (o parte din molecula proteică complexă a f.VIII plasmatic). În rezultatul adeziunei are loc creşterea activităţii fosfolipazei plachetare care produce eliberarea *acidului arahidonic* din fosfolipidele membranei trombocitare. Prin intermediul ciclooxigenazelor plachetare acidul arahidonic se transformă în endoperoxizii PGG_2 şi PGH_2, care, la rândul lor formează prostaglandinele PGE_2 , PGD_2 , prostaciclina (PGI_2) şi tromboxanii TxA şi TxB. PGG_2 excită elementul contrctil al plachetei (trombostenina). În rezultatul contracţii trombosteninei se produce *prima ieşire plachetară* cu eliberarea din plachete a PGG_2, corpilor denşi ce conţin ADP, factotului plachetar (Fp_4) etc., care, la rândul lor, iniţiază procesul de agregare plachetară.

A g r e g a r e a. Sub acţiunea ADP, PGG_2, PGF_2, tromboxanei A_2, Fp_4 şi Fp_5 treptat trombocitele se alipesc între ele formând un chiag plachetar parietal, procesul fiind denumit *agregare primară reversibilă*.

În rezultatul agregării primare are loc o serie de modificari fizico-chimice ale trombocitelor, cunoscute sub denumirea de *metamorfoză vâscoasă plachetară,* caracterizată prin formare de pseudopode, prin dezintegrări, agregări

şi formări de conglomerate ale trombocitelor, la care participă şi o mică cantitate de trombină formată pe calea extrinsecă, procesul fiind denumit *agregare secundară* cu formarea de *tromb alb parietal ireversibil.* Mai mult ca atât, *metamorfoză vâscoasă* conduce şi la mărire foarte pronunţată a permiabilităţii membranei plachetare cu pătrunderea excesivă a Ca^{++} plasmatic în plachete ceea ce conduce la activarea ATP-zei cu scindarea ATP-lui şi formarea de energie. Toate acestea împreună induc o contracţie puternică a trombosteninei, în urma căreea are loc expulzarea din plachetă a întregului cromomer cu ieşirea tuturor factorilor plachetari: Fp_1, Fp_2, Fp_3, Fp_6, Fp_7, Fp_8, Fp_9, procesul fiind denumir *a doua ieşire plachetară*. Aceasta din urmă constituie *atmosfera plachetară* – factor necesar pentru declanşarea următoarei etape a hemostazei – *coagulării propriu-zise sau "timpului plasmatic", denumită şi hemostaza secundară.*

Hemostaza secundară *(mecanismul plasmatic)* sau coagularea fermentativă propriu – zisă include următoarele faze***:***

a) activarea tromboplastinei,

b) transformarea protrombinei în trombină sub acţiunea tromboplastinei,

c) transformarea fibrinogenului în fibrină sub acţiunea trombinei.

Activarea tromboplastinei (a) şi ***transformarea protrombinei în trombină (b)*** sub acţiunea tromboplastinei se realizează pe doua căi:

c a l e a e x t r i n s e c ă - calea mai rapidă de activare a tromboplastinei care durează (30 – 40 secunde). Ea cuprinde următorele procese enzimatice:

1) f.III + f.VII + cefalina + ionii de Ca^{++} = PI-1 (produsul intermediar - I),

2) PI-1---->f.X = f. Xa,

3) f.Xa + cefalina = PI-2 (produsul intermediar - 2),

4) PI-2 + f.V = Tpomboplastina activă.

5) Tromboplastina activă transformă protrombina în trombină.

Astfel, complexul format din factorul Xa, V, + cefalina + Ca^{++} nu-i altceva decât o cantitate redusă de tromboplastină activă *(protrombinază),* generată pe această cale.

Sub acţiunea acestei cantităţi reduse de tromboplastină activă din protrombină se formează şi o mică cantitate de trombimă în zona leziunii vasculare, determinând astfel metamorfoza vâscoasă a trombocitelor cu formarea *trombului alb parietal ireversibil.*

Aşadar, trebuie de menţionat că *trombina* formată pe calea extrinsecă practic nu ia parte la transformarea fibrinogenului în fibrină, ultima fiind realizată pe calea intrinsecă.

- c a l e a i n t r i n s e c ă - calea de activare a tromboplastinei care decurge cu mult mai încet (5-10 minute), întrucât ea reprezintă o suită de procese enzimatice catalizate în cascadă. Mecanismul de activare a factorului X şi formarea tromboplastinei active pe această cale se realizează cu participarea factorilor plasmatici XII, XI, IX, VIII, , V, F_3p şi ionii de Ca^{++}. Ea cuprinde următorele procese enzimatice:

1) f. XIIa + f.XI + F_3p + f. Fletcher + f. Fitzerald = PAC(produsul activării de contact)

2) PAC ----> f.IX = f.IXa,

3) f.IXa + f.VIII = PI-1 (produsul intermediar - I),

4) PI-1--- >f.X = f.Xa,

5) f.Xa + F_3p = PI-2 (produsul intermediar - 2),

6) PI-2 + f.V = Trombopastina activă (*protrombinaza*).

Pe calea intrinsecă, tromboplastina activă acţionând asupra protrombinei o transformă în 4 molecule de trombină, pe când pe calea extrinsecă se formează numai 2 molecule de trombină.

c) Transformarea fibrinogenului în fibrină sub acţiunea trombinei. Procesul cuprinde următoarele etape:

- *formarea monomerilor de fibrină,*
- *polimerzarea monomerilor de fibrină,*
- *stabilizarea polimerului de fibrina,*
- *sinereza şi*
- *retracţia chiagului.*

Formarea monomerilor de fibrină este catalizată de trombină cu eliminarea a patru fragmente peptidice (fibrinopeptizii A si B).

Polimerizarea se realizeaza la început longitudinal, iar mai apoi transversal cu participarea F_5p (serotoninei plachetare). Rezultatul final al polimerizării monomerilor de fibrină constă în formarea polimerului de fibrină solubilă în soluţia de uree 5M, fiind denumită *fibrina "s".*

Stabilizarea polimerului de fibrină are loc sub acţiunea factorul XIIIa, care face ca polimerul de fibrina să devină mai rezistent la diverse acţiuni mecanice, întrucât în urma procesului de stabilizare are loc formarea *fibrinei "i "* (fibrina insolibilă în soluţia de uree 5M).

S*inereza* este următoarea etapă, care include procesul de condensare a fibrinei prin eliminarea treptată a apei din spaţiile intermoleculare ale gelului. În urma acestui proces, chiagul fibrinos se micşorează în volum, în schimb devine mai omogen şi mai rezistent.

Retracţia reprezintă etapa finală în formarea cheagului de fibrină caracterizată prin eliminarea nu numai a apei, dar şi a serului cuprins între fibrele fibrinei. În procesul de retracţie o importanţă deosebită are trombostenina plachetară care asigură scurtarea şi apropierea fibrelor de fibrină, atribuiind cheagului o creştere pronunţată a rezistenţei la acţiuni mecanice chimice şi chiar la cele enzimatice - proprietăţi ce determină o hemostază eficace şi stabilă.

Astfel, coagularea declanşată, fiind un proces fermentativ ar trebuii să asigure trasformarea întregii cantităţi de fibrinogen în fibrină. Totuşi, aseasta nu se înâmplă datorit faptului că exzistă sistemul anticoagulant şi cel fibrinolitc care mai întâi de toate nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrităţii vaselor (în acest loc sistemul fibrinolitic este blocat), mai mult ca atât, odată cu finisarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării chiagului în întreaga circulaţie sanguină.

Sistemul anticoagulant cuprinde anticoagulanţii primari şi un şir de inhibitori ai procesul de coagulare.

A) Anticoagulanţii primari sau circulanţi sunt: antiprotrombinaza şi antitrombinele. Antiprotrombinaza este unică în sânge şi acţionează specific doar asupra tromboplastinei active, iar antitrombine sunt 4.

1. A n t i t r o m b i n a I (AT I) reprezintă fibrina propriu-zisă care, după formarea chiagului, adsoarbe restul de trombină, tronsformând-o în forma neactivă, ceea ce împiedică formarea trombusului în afara zonei afectate a vasului.

2. A n t i t r o m b i n a II (AT II) – reprezintă o proteină plasmatică care formează un complex ireversibil cu trombina, inactivând acţiunea acesteea. AT II constituie aproximativ 25% din toată acţiunea antitrombinică a plasmei).

3. A n t i t r o m b i n a III (AT III) reprezintă principala proteină plasmatică în mecanismul de inactivare a trombinei. Ea constituie 75% din toată acţiunea antitrombinică a plasmei. Inactivarea trombinei se produce în prezenţa fibrinogenului. În cazul în care AT III acţionează de sine stătător, procesul de inactivare a trombinei se produce încet, iar în prezenţa heparinei procesul de inactivare e practic momentan, deaceea AT III este denumită şi cofactor al heparinei.

Mecanismul de inactivare a trombinei prin intermediul AT III constă în formarea unui complex ireversibil dintre molecula de trombină şi cea a AT III. Acest proces ireversibil este datorat legăturii chimice între centrul activ al trombinei - *serină* şi centrul activ al AT III - *arginină*, activată de heparină . De menţionat, că heparina, posedă şi acţiune inhibitoare asupra procesului de adeziune a plachetelor prin intermediul măririi potenţialul negativ al acestora, ceea ce conduce la o întârziere, la o încetinire a hemostazei vasculoplachetare. AT III posedă acţiune inhibitorie şi asupra foctorilor plasmatici ai hemostazei: VII, IX, X, XI, XII, kalicreinei şi plasminei.

4. A n t i t r o m b i n a IV (AT IV) corespunde produşilor degradării fibrinei (PDF) - mono- şi dipeptizii, formaţi în urma activării sistemei fibrinolitice care, acţionând asupra monomerilor de fibrină, conduc la blocarea polimerizării acesteea, împiedicând transformarea fibrinogenului în fibrină.

B) Antifactorii reprezintă inhibitori patologici, formaţi ca rezultat al mecanismelor imune. De ex., antifactorul VIII şi antifactorul IX constataţi respectiv în hemofilia A şi B. Aceşti antifactori se pot forma în urma transfuziilor repetate, îndelungate de concentrate plasmatice cu F VIII sau IX. Antifactorii pot fi şi:

- inhibitorii activării protrombinazei *(antifactorii XII, XI, IX, VIII, VII,),*
- inhibitorii activării protrombinei *(antifactorii V, X,),*
- inhibitorii transformării fibrinogenului în fibrină etc.

Sunt determinaţi şi antifactori la tromboplastină, la F III, F IX, XII, XIII etc. Acţiune anticoagulantă posedă şi aşa-numita proteina-C care deprimă activitatea factorilor plasmatici (F.V şi F.VIII).

Sistemul fibrinolitic. Fibrinoliza poate fi fiziologică şi patologică.

Fibrinoliza fiziologică este un proces fiziologic, declansat de fibrinogeneza fiziologică strict localizată cu disoluţia chiagului şi degradarea enzimatică a surplusului de fibrină, finalizând astfel procesul de hemostază fiziologică.

Fibrinoliza patologica reprezintă o generalizare a reacţiei fibrinolitice apărută în urma indadării organismului cu activatori, în condiţiile în care mecanismele inhibitoare devin insuficiente atât cantitativ cât şi calitativ. Astfel, plasmina circulantă î-şi exercită foarte pronunţat activitatea enzimatica, determinând apariţia unui sindrom *proteolitic* deosebit de grav.

Componentul principal al sistemului fibrinolitic este *plasmina* (fibrinolizina), dotată cu o puternica acţiune de hidrolizare asupra fibrinogenului şi fibrinei, factorilor de coagulare V, VIII, IX şi protrombinei.

Plasmina se formează din precursorul inactiv al plasminei (*plasminogenul*) sub acţiunea activatorilor tisulari şi celor plasmatici.

Activatori plasmatici pot fi: f.XIIa, urochinaza, streptochinaza şi C1q.

Activatorii tisulari ai sistemului fibrinolitic sunt prezenţi în toate ţesuturile, dar într-o cantitate mai mare se constată în uter, rinichi, prostată, plămâni, ganglionii limfatici. Sursa principală de fibrinochinaze este endoteliul vascular.

Inhibitorii procesului de fibrinoliză sunt antifibrinokinazele, inhibitorii proteazelor (contricalul), precum şi complexul heparină-antitrombină.

Procesul fibrinolizei cuprinde doua etape:

a) activarea plasminogenului cu conversiunea lui în plasmina activă şi
b) degradarea proteolitică a fibrinei.

a) Activarea plasminogenului cu declanşarea procesului de fibrinoliză poate fi cauzată de: stresul fizic şi psihic, hipoxia şi necroza celulară şi tisulară, staza venoasă, traumatismele vasculare, toate stările însoţite de o hipersecreţie de catecolamine, mediatori chimici, amine biogene etc.

b) Degradarea fibrinei are loc prin intermediul actiunii plasminei asupra moleculei de fibrină sau de fibrinogen degradând-o într-o serie de polipeptizi, denumiţi produşii de degradare ai fibrinei (PDF).

Procesul de dezintegrare a fibrinei parcurge în 3 etape.

În prima etapă de la fibrină se desprind două segmente mici din lanţul α şi două segmente din lanţul β. Rămâne un segment mare denumit fragmentul X.

În etapa II-a de la fragmentul X se disprinde fragmentul D şi rămâne fragmentul Y.

În etapa III-ea de la fragmentul Y se disprind fragmentele E şi D.

Astfel, dintr-o moleculă de fibrinogen consecutiv se formează cinci fragmente (X, Y, E, 2D), denumite *produşii de degradare ai fibrinei* (PDF).

Este dovedit faptul că activarea moderată a sistemului fibrinolitic totdeauna este însoţită de o intensificare a procesului de coagulare. Dacă însă are loc o activare pronunţată şi de lungă durată a activităţii fibrinolitice, aceasta din urmă, din potrivă, produce o hipocoagulare pronunţată. Acest mecanism este foarte complicat şi se referă la toate fazele procesului de coagulare.

De ex., produsul de dezintegrare a fibrinei din prima etapă (*fragmentul X*) împiedică formarea protrombinazei, iar *plasmina* distruge factorii plasmatici V şi VIII, ceea ce duce la blocarea formării trombinei.

Produsul de dezintegrare a fibrinei din etapa II-a (*fragmentul Y*) inhibă transformarea fibrinogenului în fibrină.

Produşii de dezintegrare a fibrinei din etapa III-a - *fragmentele D* inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină, *fragmentul E* inhibă agregarea plachetară, iar *plasmina* are acţiune litică şi asupra fibrinogenulu, ceea ce în ansamblu împiedică toate fazele trombogenezei. De menţionat că fragmentele X şi Y sunt mai active decât D şi E.

În condiţii patologice sub acţiunea diverselor cauze se pot constata următoarele dezechilibre între procesele de fibrinoformare şi fibrinoliză:

a) declanşarea procesului de *hipercoagulare, sindromului trombotic,* cu formarea sporită de fibrină (trombusul se formează şi în vasele nelezate),

b) declanşarea *sindroamelor hemoragice,* apărute ca rezultat al procesului de *hipocoagulare* (trombusul nu se formează şi sângerarea nu se opreşte), sau ca rezultat al *fibrinolizei secundare* (trombul format uşor este distrus şi sângerarea se restabileşte).

c) asocierea paradoxală a trombozelor şi hemoragiilor cu declanşarea *sindromului trombohemoragic*, denumit şi *coagulopatie prin consum*, sau *coagularea intravasculară diseminată (CID).*

32.1 Hipercoagularea. Sindromul trombotic

Starea de hipercoagulabilitate este determinată de mai multe mecanisme:

a) creşterea concentraţiei de procoagulanţi în sânge (de ex., se atestă în diverse patologii însoţite de concentraţii mari în sânge a catecolaminelor şi

glucocorticoizilor care, la rândul lor, pot conduce la sporirea sintezei de fibrinogen şi protrombină. Se constată şi în septicemie, în sindromul comprimării îndelungate a ţesuturilor moi, combustii masive cu ieşirea abundentă a tromboplastinei tisulare, sau în stările însoţite de hemoconcentraţie cu creşterea numărului de trombocite şi ieşirea din acestea a factorilor plachetari;

b) surplusul de activatori ai factorilor coagulării, apărut de ex., în caz de şoc, septicemie, combustii etc.;

c) micşorarea concentraţiei sau oprimarea activităţii anticoagulanţilor (de ex., deficitul antitrombinei III, proteinei C şi S, apărut în insuficienţa hepatică, deficitul de heparină în hiperlipoproteinemii etc.);

d) micşorarea concentraţiei sau oprimarea activităţii factorilor fibrinolitici (de ex., deficitul de plasminogen, sau surplusul de antiplasmine care inhibă procesul fibrinolitic).

E ştiut faptul că în condiţii fiziologice există un echilibru foarte fin între sistemul hemostatic pe de o pate şi cel fibrinolitic şi anticoagulant pe de altă parte.

Dezechilibrul între aceste procese duce la:
instalarea *trombozei (sindromul trombotic),* sau
la apariţia diverselor *sindroame hemoragice.*

32.1.1. Tromboza

Tromboza reprezintă un proces fiziologic, caracterizat prin formarea în timpul vieţii pe pereţii vaselor sanguine şi ai cordului a unui conglomerat solid din elementele figurate ale sângelui şi din fibrina stabilă şi orientat în vederea sistării hemoragiei şi restabilirii integrităţii pereţilor vasculari.

Permanent în organism are loc formarea de microtrombi ca un proces compensator orientat, spre stoparea hemoragiei din vasele microcirculatorii fără a obtura lumenul asectora. Dacă, însă, formarea locală de trombi este excesivă, atunci tromboza poartă caracter patologic, manifestat prin obturarea cu trombi a vaselor din zona respectivă.

Nu trebuie de confundat noţiunea de tromb cu chiagul sanguin. *În primul rând*, trombul repezintă o formaţiune mai solidă şi este foarte bine fixat pe peretele vasului, fiind rezultatul hemostazei primare şi celei secundare. Chiagul sanguin, în comparaţie cu trombul, e slab fixat pe pereţii vaselor sau se mişcă liber în vase, fiind rezultatul numai al hemostazei secundare. *În al doilea rând*, trombul se formează numai în timpul vieţii şi numai în vasele sanguine, iar chiagul se formează şi în cavităţi, şi *post-mortem*, şi *in vivo*, şi *in vitro*.

Etiologia şi patogenia. Factorii cauzali ai trombozei sunt descrişi încă în secolul trecut sub aşa-numita *triada lui Virhow.*

1) Leziunea endoteliului vascular. Se produce sub acţiunea agenţilor fizici (trauma mecanică, curentul electric), chimici (clorura de sodium, de fier, de mercur etc.) şi biologici (endotoxinele microorganismelor cu leziunea de origine inflamatorie sau metabolică).

Leziunea endoteluilui vascular este considerată ca factor primordial în declanşarea trombozei, penrtu că ea iniţiază activarea locală a factorilor „de contact", condiţionează creşterea adeziunii plachetare, apărută ca rezultat al dezgolirii fibrelor de colagen în zona leziunii, contribuie la ieşirea tromboplastinei tisulare care, în mod accelerat, pe calea extrinsecă, în prezenţa factorilor VII, V şi X., este convertită în tromboplastina activă.

În zona lezată a vasului protrombina, sub acţiunea tromboplastinei active, este transformată în trombină care întreţine agregarea ireversibilă a plachetelor. Totuşi, trebuie de subliniat că sub noţiunea de lezare a peretelui vascular se are în vedere nu numai lezarea mecanică a acestuia dar chiar şi activarea endoteliului vasular, de ex., în septicemie şi diferite forme de şoc, factorul necrozei tumorale poate activiza trombogeneza şi coagularea fără alterarea vaselor. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiţii are loc micşorarea rezistenţei trombocitare şi inducţia vâscoasă la nivelul endoteleocitelor şi trombocitelor. Mai mult ca atât, se presupune că alterarea vasului poate provoca tromboza şi fără ceilalţi factori ai triadei lui Virhow.

А Гайтон, 1989 a demonstrat că, în cazul în care are loc predominarea factorilor hemostatici, alăturaţi de o stază sanguină îndelungată, formarea chiagului se produce şi fără lezarea vasului. Este clar că în astfel de circumstanţe sunt incluse mecanismele coagulării, dar nu ale trombogenezei.

2) Încetinirea curentului sanguin (staza venoasă) este un factor secundar al trombogenezei care favorizează procesul de coagulare prin intermediul hipoxiei, produşilor intermediari, acidozei locale, agregării

trombocitare şi eritrocitare etc. Acest factor este mai important în apariţia trombozelor postoperatorii în venele membrelor inferioare.

3) Factorii sanguini plasmatici şi celulari sunt la fel factori secundari ai trombogenezei care, prin creşterea concentraţiei lor în sânge, pot determina hipercoagularea.

Deosebim tromb alb, roşu şi mixt.

Tombul alb parietal este format în urma procesului de adeziune şi agregare a trombocitelor şi leucocitelor, mai frecvent întâlnit în artere, conţine o cantitate minimă de fibrină şi nu conţine eritrocite, este predestinat pentru stoparea hemoragiei din vasele microcirculatorii.

Trombul roşu este constituit din eritrocite cuprinse în filamentele de fibrină, formată în cantităţi mai mari în faza hemostazei secundare, se formează mai repede şi mai frecvent în vene, este predestinat pentru oprirea hemoragiei din vene şi artere.

Trombul mixt rezultă în cazul în care procesul de formare a trombului a fost întrerupt de mai multe ori cu alternarea hemostazei primare şi celei secundare, trombii fiind constituiiţi din straturi albe şi roşii. E ştiut faptul că formarea de trombi în vene se constată mai frecvent decât în artere şi se explică aceasta prin fapul că circulaţia sanguinâ în vene e mai înceată, ceea ce favorizează procesele fermentative ale hemostazei. В. Шанин (1996) consideră că una din cauzele incidenţei mărite a trombogenezei în vene constă şi în faptul că venele sunt lipsite de receptori pentru endorfine – reglatori endogeni contrapuşi diverşilor factori cu acţiune trombogenă asupra vaselor.

Consecinţele trombozei.

Gradul de obturare a lumenului vasului în mare măsură va determina severitatea perturbărilor apărute în tromboză. Obturarea arterelor va conduce la formarea trombului în artere şi apariţia *ischemiei* cu toate consecinţele ei. De exemplu, la obturarea rapidă a arterelor are loc apariţia infarctului. În cazul în care ischemia se disfăşură mai îndelungat are loc dezvoltarea circulaţiei colaterale, ceea ce împiedică apariţia proceselor distrofice.

Obturarea venelor va conduce la formarea trombului în vene şi la instalarea stazei venoase. Dacă vena este inflamată, iar trombul este intravenos şi aderent la vas e vorba de aşa- numita *tromboflebită* . Dacă, însă, vena este neinflamată, atunci trombul aderă parţial la vas, prosesul fiind denumirt *flebotromboză* în care trombul format are o marcată tendinţă emboligenă.

Rezoluţia trombusului. Trombusul se poate solda cu următoarele consecinţe:

1. Organizarea trombusului, caracterizată prin substituirea trombusului cu ţesut conjunctiv şi trainic fixat în vas. Gradul de dereglare a circulaţiei sanguine va depinde de diametrul trombusului şi al vasului şi de locul unde el a fost format.

2.Transformarea trombusului în embol.

Trombusul desprins de la vas este trasportat cu curentul sanguin în alte regiuni unde poate obtura vasele respective şi produce tulburări locale ale circulaţiei sanguine.

3. Canalizarea trombusului. În cazul în care trombusul e poros, iar presiunea sângelui în vas e mare, sângele poate forma canal în trombus cu restabilirea parţială a circulaţiei sanguine.

4. Ramolismentul purulent al trombusului. Infectarea trombusului poate declanşa inflamaţia purulentă. De la trom se vor desprinde particule mici cu trasformarea acestora în tromboemboli care pot obtura vasele cu diametru mic, mai mult ca atât, ei vor contribuii la diseminarea microorganismelor în diverse organe şi ţesuturi.

5. Resorbţia trombusului duce la restabilirea circulaţiei sanguine.

32.1.2. Sindromul trombotic reprezintă o hipercoagulabilitate severă cu extinderea procesului hemostatic din zona lezării vasculare locale, provocat fie de un exces al mecanismelor hemostatice, fie de o deficienţă a mecanismelor fibrinolitice şi anticoagulante.

Starea de hipercoagulabilitate se constată la mărirea concentraţiei de trombină, tromboplastină, de fibrinogen, factorilor XII, XI, VIII, V etc., la fel ca şi în cazul în care are loc creşterea numărului de *trombocite* peste 400.000/mm^3 sânge. Mai frecvent o astfel de hipercoagulabilitate se poate instala în toate procesele patologice însoţite de hemoconcentraţie.

Hipercoagularea poate fi declanşată şi la administrarea îndelungată de preparate medicamentoase, de exemplu, a catecolaminelor, prostaglandinelor $F_{2\alpha}$, E_2, care stimulează agregarea plachetară.

Uneori hipercoagulabilitatea se poate instala chiar la tratarea trombozelor. De exemplu tratarea fectuată timp îndelungat cu heparină duce la micşorarea cantitatăţii de antitrombină III, iar tratarea îndelungată cu preparate fibinolitice, determină micşorarea cantitatăţii de plasminogen. În aceste situaţii hipercoagulabilitatea apare ca rezultat al insuficienţei sistemului anticoagulant şi celui fibrinolitic, situaţie întâlnită frecvent în ateroscleroză, boala hipertonică, infarct miocardic, stres îndelungat etc.

Astfel, trauma operatorie, complicaţiile respiratorii şi hemodinamice, apărute în timpul intervenţiilor chirurgicale, pot fi considerate ca factori de risc în instalarea stării de pretromboză.

Indicii caracteristici pentru starea de pretromboză:

- scurtarea timpului de coagulare,
- scurtarea timpului de recalcifiere (*timpul Howell*)
- creşrerea toleranţei plasmei la heparină,
- creşterea concenraţiei de fibrinogen în sânge
- mărirea indexului protrombinic,
- micşorarea activităţii fibrinolitice a sângelui etc.

32.2. HIPOCOAGULAREA. SINDROAMELE HEMORAGICE

Starea de hipocoagulabilitate poate fi determinată de mai mulţi factori prin diverse mecanisme: micşorarea concentraţiei în sânge a procoagulanţilor, sinteza insuficientă sau calitativ modificată a procoagulanţilor, activarea exagerată a sistemului anticoagulant sau(şi) activarea exagerată a sistemului fibrinolitic. Hipocoagulabilitatea determinată de aceste mecanisme se manifestă prin tendinţa către sângerări repetate care pot să apară în urma unor leziuni neînsemnate (înţepături, tăeturi, lovituri etc.), fenomenul fiind denumit *sindrom hemoragic.* În cazul în care aceste sângerări se repetă foarte fregvent procesul poartă denumirea de *diateze hemoragice.* În dependenţă de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hcmoragice se pot clasifica în 5 grupe mari:

1. Sindroamele hemoragice determinate de alterări structurale şi perturbări funcţionale ale vaselor din sectorul microcirculaţiei, denumite *vasculopatii* sau *purpure vasculare*.
2. Sindroame hemoragice determinate de micşorarea numarului de plachete sau de modificări calitative ale acestora, respectiv denumite *trombocitopenii şi trombocitopatii*.
3. Sindroame hemoragice apărute ca rezultal al carenţei de factori ai coagulării denumite *coagulopatii.*
4. Sindroame hemoragice determinate de un exces în circulaţie a anţicoagulanţilor.
5. Sindroame hemoragice datorite unei activităţi fibrinolitice excesive denumite *sindroame fibrinolitice*.

În dependenţă de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice pot fi de origine vasculoplachetară şi plasmatică. Primele două grupe de sindroame hemoragice (vasculopatiile, sau purpurele vasculare, trombocito-peniile şi trombocitopatiile) formează aşa numitele sindroame hemoragice de origine vasculoplachetară, iar gupele 3, 4, 5 – sindroame hemoragice de origine plasmatică.

Foarte rar sindroamele hemoragice apar ca rezultat al deficienţei unui singur factor (de ex., defectul peretelui vascular în purpura Henoch-Schonlein). De cele mai multe ori sindroamele hemoragice sunt determinate de o deficienţă a mai multor factori (de ex., insuficienţa de factori ai coagularii, trombocitopenia şi creşterea fragilităţii vasculare determină sindroamele hemoragice din bolile cronice hepatice).

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară.

Vasculopatiile sau purpurele vasculare reprezintă sindroame hemoragice determinate de alterări structurale şi perturbări funcţionale ale peretelui vascular, factorii plachetari şi cei plasmatici fiind, de regulă, nemodificaţi.

Etiologia şi patogenia. Vasculopatiile după etiologie pot fi ereditare sau dobândite. Acţiunea patogenă fie a factorilor ereditari, fie a altor factori nocivi produc tulburari trofice la nivelul peretelui vascular, de obicei, ale capilarelor,

determinând creşterea permeabilităţii acestora, cu instalarea sindromului hemoragic.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară.

Trombocitopeniile reprezintă sindroame hemoragice, apărute prin deficit de plachete fie ca rezultat al trombocitopoiezei insuficiente, fie ca rezultat al distrucţiei sau al consumului mărit al acestora.

Trombocitopenia poate să fie de origine primară caracterizată prin formarea insuficientă de plachete ca rezultat al tulburării funcţiei aparatului megacariocitar al măduvei osoase de ex., în hipo- sau aplazia medulară cu cauze concret determinate ca: acţiunea radiaţiilor ionizante, invaziei leucemice (de ex., în leucemii), acţiunea izotopilor radioactivi, virusurilor etc.

În unele circumstanţe trombocitopoieza insuficientă poate să apară şi ca rezultat al deficitului de factori necesari în maturaţia celulară (de ex., deficitul de vitamină B_{12}, acid folic etc.) cu formarea insuficientă nu numai a plachetelor dar şi a celulelor celorlalte serii celulare din măduva osoasă.

Trombocitopenia poate să fie de origine periferică caracterizată prin micşorarea numărului de plachete în sângele periferic şi apărută ca rezultat al distrugerii exagerate a plachetelor fie prin mecanism imunologic, fie prin sechestrarea plachetelor şi distrugerea acestora la nivelul splinei cu instalarea *hipersplenismului*. În alte cazuru, trombocitopenia poate să apară ca rezultat al unui consum exagerat de plachete (de ex., în sindromul de coagulare intravasculară diseminată), sau în urma pierderii trombocitelor (de ex., în hemoragii severe).

De regulă, mecanismul imun se constată în trombocitopenia primitivă (*boala Werlhov*), caracterizată prin distrugerea plachetelor la nivelul splinei de autoanticorpii antitrombocitari (IgG).

Trombocitopenia poate fi determinată şi de o hipersensibilizare apărută la acţiunea unor substanţe medicamentoase (de ex., sedativelor, sulfamidelor, chinidinei, chininei, tetraciclinei, preparatelor antihistaminice etc.) care, acţionând ca haptene, împreună cu unele proteine plachetare formează autoantigene. Astfel, anticorpii în prezenţa haptenei acţionează asupra complexului trombocit-medicament cu distrugerea plachetelor.

Trombocitopenia se întâlneşte şi în disfuncţii splenice cu reţinerea plachetelor normale şi distrugerea asectora la nivelul splinei (de ex., în hepatita cronică, ciroza hepatică splenomegalică etc.). Mai mult ca atât, în diverse boli, însoţite de hipertensiunea portală, are loc stagnarea sângelui portal ceea ce conduce la activarea sistemului macrofagal cu elaborarea de macrofage şi cu distrugerea intensă a plachetelor.

Ttrombocitopatiile reprezintă sindroame hemoragice determinate de modificările calitative ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau două defecte plachetare principale.

Prumul defect constă în dereglarea reacţiei "de elibereare" din plachete a ADP şi tromboplastinei plachetare ($FP_{3,}$).

A doua anomalie constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP, fenomenul fiind denumit *"trombastenie"*.

Deci, în trombocitopatii şi trombastenii apar atât tulburări ale formării şi acumulării de factori trombocitari, cât şi tulburări fizico-chimice ale membranelor plachetare. Ca rezultat se micşorează capacitatea trombocitelor de a adera la suprafaţa vasului lezat şi de a forma agregate, mai mult ca atât, aderarea plachetelor este posiilă şi la suprafaţa necolagenă a endoteliului. În unele cazuri plachetele funcţional normale nu aderă la collagen din cauza defectului ereditar al receptorilor de pe membrana plachetară (de ex., defectul ereditar al receptorilor pentru factorul Willebrand determină insuficienţa procesului de adeziune). În alte cazuri insuficienţa procesului de adeziune se constată fără tulburarea procesului de agregare, fiind determinată genetic numai de deficitul factorului Willebrand.

Micşorarea capacităţii de agregare poate fi cauzată şi de tulburarea procesului de eliberare din plachete a serotoninei (FP_5), de patologia granulelor alfa din plachete, precum şi de deficitul corpilor denşi plachetari.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică.

Coagulopatiile reprezintă sindroame hemoragice apărute ca rezultat al deficitului ereditar sau dobîndit al factorilor plasmatici ai coagularii. In functie de faza predominant afectată a procesului de coagulare deosebim următoarele coagulopatii:

A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza).

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I).

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza a II-a).

A. Coagulopatii cu afectatarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza) include hemofiliile A, B, C.

Hemofiliile reprezintă boli ereditare, aparute la băieţi, dar transmise de către femei clinic sănătoase. Hemofiliile sunt determinate de sinteza insuficientă sau lipsa completă a unor factori plasmatici şi se caracterizează prin hemoragii abundente, provocate de cele mai mici traumatisme. În dependenţă de natura factorului care lipseşte deosebim: hemofilia clasică A, hemofilia B şi hemofilia C.

Hemofilia clasică A este cea mai frecventă (80-90%) din numărul de hemofilii întâlnite. La baza acestei hemofilii stă defectul ereditar în sinteza globulinei antihemofilice (FVIII), boala fiind manifestată în dependenţă de gradul deficitului FVIII. În cazul în care deficitul constituie mai puţin de 50% manifestările clinice, de regulă, lipsesc. Numai lipsa FVIII poate conduce la instalarea unor hemoragii spontane repetate cu tendinţă la recidive. Hemofilia clasică A se manifestă prin hematoame la nivelul ţesutului cutanat, muscular, articulaţiilor precum şi prin hemoragii care apar dupa mici manipulaţii dentare de ex., după extirparea unui dinte etc. Boala se transmite recesiv, legată de cromozomul sexual X, cea ce face ca boala să se manifeste la sexul masculin. La fetiţe hemofilia se întâlneşte numai în cazul în care tata e hemofil iar mama e transmiţătoare.

Hemofilia B **are la bază deficitul F IX.**

Hemofilia C este determinată de deficitul F XI.

Sunt descrise şi cazuri cu deficit ereditar ai fctorilor plasmatici I, II, V, VII, etc.

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I) apar în caz de leziuni hepatice, însoţite de dereglarea sintezei protrombinei (f.II) şi a factorilor plasmatici (f.VII, f.IX, f.X) dependenţi de vitamina K, care are rol de coferment al unei enzime carboxilante hepatice.

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza a II-a). În fazele avansate ale tulburării funcţiilor hepatice se poate constata şi *hipofibrinogenemia* sau chiar *afibrinogenemia.* Hemoragiile apar în cazul în care nivelul de fibrinogen este sub 1,5% şi devin deosebit de periculoase după traumatisme sau în cursul intervenţiilor chirurgicale.

Sunt descrise şi aşa-numitele *fibrinogenastenii,* boli în care cantitatea de fibrinogen nu este modificată însă este dereglat procesul de transformare a fibrinogenului în fibrină. Aceasta se explică prin formarea de anticorpi antifibrinogen. Dacă are loc sinteza de fibrinogen cu structură modificată, fenomenul este denumit *disfibrinogenemie.* De menţionat că hemoragiile pot apărea doar în cazurile în care nivelul de fibrinogen scade sub 80mg%. Acest grup de coagulopatii include anomalii care dereglează procesul de polimerizare a fibrinogenului sau procesul de stabilizare a polimerului primar de fibrină la fel ca şi deficitul de factor XIII (f.stabilazator al fibrinei) ce conduce la instalarea sindromului hemoragic caracterizat prin cicatrizarea defectuoasă a plăgilor.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant.

Există sindroame hemoragice determinate de un surplus în circulaţie a anţicoagulanţilor. De ex., activarea exagerată a sistemului anticoagulant apare în unele leucoze, boala actinică, şocul anafilactic, boli autoimune însoţite de o sinteză sporită de heparină şi de metabolismul proteic dereglat cu formarea de proteine calitativ modificate, dar cu acţiune marcată anticoagulantă.

O activitate mărită a antitromboplasminelor se atestă în hepatitele cronice, în endocardita bacteriană subacută, ciroza hepatică, tuberculoză etc., ceea ce determină starea de hipocoagulabilitate în aceste maladii.

Este descris şi surplusul dobândit de factori anticoagulanţi care inhibă, în special, activitatea f.VIII, constatată de ex., la bolnavii cu hemofilia A. O situaţie asemănătoare se atestă şi la supradozarea protaminsulfatului folosit în scop de profilaxie şi tratament al trombozelor şi stărilor de hipercoagulabilitate.

Este cunoscut faptul că starea de hipocoagulabilitate poate apărea prin deficitul de aport, de absorbţie şi de utilizare a vitaminei K, necesare în sinteza hepatică de protrombină, proconvertină şi factor Stewart—Prower.

32.2.5. Sindroame hemoragice datorite activării exagerate a sistemului fibrinolitic.

Sindroame fibrinolitice.

Sindroamele hemoragice datorite unei activităţi fibrinolitce excesive sunt denumite şi *sindroame fibrinolitice*. Este cunoscut faptul că instalarea unei stări de hipercoagulabilitate concomitent conduce şi la stimularea sistemului fibrinolitic cu liza surplusului de chiag sanguin şi restabilirea microcirculaţiei.

Cauza nemijlocită ce conduce la apariţia fibrinolizei excesive este dezechilibrul dintre procesul de coagulare şi cel fibrinolitic cu predominarea fibrinolizei.

Deci, sindromul fibrinolitic se caracterizează printr-o eliminare pronunţată de activatori tisulari şi vasculari ai plasminogenului, cu o formare în exces de plasmină, contribuiind astfel nu numai la scindarea fibrinei, dar şi a factorilor plasmatici V, VIII etc.

Activarea exagerată a sistemului fibrinolitic rezultă fie din eliberarea de activatori ai fibrinolizei din ţesuturile lezate direct sau indirect de agentul patogen, fie din deficitul inhibitorilor fibrinolizei. Uneori fibrinoliza exagerată e localizată la nivelul cheagului sanguin, cea ce duce la liza prematură a acestuia, cu hemoragie secundară. Alteori procesele fibrinolitice se produc intravascular, cu distrugerea excesivă a factorilor coagulării şi apariţia sindroamelor hemoragice severe.

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) reprezintă o asociere parodoxală a formării de trombi în vasele microcirculatorii (cu scăderea ulterioară a numarului de plachete şi factorilor coagulării) şi activării ulterioare a proceselelor fibrinolitice secundare (cu instalarea hemoragiilor severe), tabloul clinic fiind determinat de procesul care predomină.

Etiologia. Există mai multe grupe de factori etiologici ce pot conduce la declanşarea sindromuli CID:

pătrunderea în sânge în cantităţi masive a tromboplastinei tisulare sau a activatorilor acesteia din organele bogate în aceste substanţe (de ex., din uter, prostată, plămâni, pancreas etc.),

tulburarea proprietăţilor reologice ale sângelui şi microcirculaţiei (de ex.,în şocul traumatic, sindromul hemoragic),

lezarea pereţilor vasculari cu eliberarea de factori declanşatori din endoteliu, plachete, eritrocite şi alte ţesuturi cu accelerarea procesului coagulării (de ex., în caz de capilaropatii, septicemii, richetsioze etc.),

extinderea unei agregări masive de plachete în microcirculaţie (de ex., în reacţiile umune şi autoimune, acumularea de metaboliţi şi substanţe biologic active (SBA) cu accelerarea procesului coagulării etc.).

Patogenia. Sindromul CID include următorele faze:

a) faza de hipercoagulabilitate;

b) faza de hipocoagulabilitate sau coagulopatie prin consum, care la rândul ei include aşa-numita faza de tranziţie sau hipoafibrinogenemie;

c) faza finală.

Independent de factorul care a provocat sindromul CID prima e *faza de hipercoagulabilitate*, caracterizată prin formarea de trombi în sistemul microcirculator cu o evoluţie mai gravă dacă formarea de chiaguri are loc în plămâni rinichi şi ficat. Dacă procesul CID decurge generalizat şi sistemul fibrinolitic nu e în stare să scindeze aceste agregate de fibrină, începe o epuizare a tuturor sistemelor: coagulant, anticoagulant şi fibrinolitic - se instalează a doua fază denumită *faza de hipocoagulabilitate* sau *faza de coagulopatie prin consum.*

Faza de tranziţie se caracterizează prin istovirea sistemului coagulant şi celui aticoagulant. În această fază are loc diminuarea numărului de plachete, şi cantităţii de fibrinogen, antitrombină III, plasminogen şi plasmină. În schimb, factorii anticoagulanţi secundari formaţi în procesul coagulării - fragmentele peptidice A si B şi produşii de degradare ai fibrinei X, Y, E, 2D sunt în sânge în exces ceea ce determină instalarea sindroamelor hemoragice grave.

Faza finală poate să se dezvolte în două variante: absolut nefavorabilă şi relativ nefavorabilă. Ultima variantă se constată în cazul în care se efectuează o corecţie reuşită a indicilor hemostziei, dar şi în acest caz pot să apară manifestări legate de consecinţele trombozei în arborelul microcirculator.

Aşadar, sindromul CID se constată în traumatisme, în caz de decolare prematură a placentei, în moartea intrauterină a fătului, în şoc, adenom al prostatei, leucemii mieloide şi limfoide, adenocarcinom, ciroza hepatică, în intervenţiile pe cord efectuate cu circulaţie extracorporală, etc., adică în afecţiunile în care se instalează o eliberare marcată de factori tromboplastinici şi activatori ai fibrinolizei.

La instalarea CID este necesar de a lua în consideraţie şi antrenarea în acest proces a aşa-numiţilor "factori însoţitori" în procesul de hemostază cum sunt: kininele, leucocitele, sistemul complementului etc. Funcţia de integrare a acestor factori însoţitori este realizată de FXII. Activarea FXII are acţiune stimulantă nu numai asupra procesului de coagulare dar şi asupra sistemului fibrinolitic şi a celui chininoformator. Mai mult ca atât, proteazele tisulare şi plasmina activează componentele C1 şi C2 ale complementului cea ce conduc la lezarea membranelor celulare cu o ieşire şi mai pronunţată a proteazelor .

Prin intermediul complementului şi factorilor plachetari în acest proces sunt implicate şi leucocitele activarea cărora duc la o sinteză şi secreţie suplimentară de mediatori (leucotriene, factorul activator al plachetelor) şi enzime proteolitice. Substanţele biologice active, în afară de posibilitatea de a activa procesul de coagulare, mai posedă şi acţiunea de a realiza reacţii cu caracter local sau generalizat asupra musculaturii netede a vaseleor, bronşiolelor, şi intestinului (de ex., leucotrienele conduc la spasmarea bronşiolelor, vaselor pulmonare, cerebrale, atrerelor coronariene).

Astfel, în organismul bolnavilor cu CID se acumulează o cantitate foarte mare de cataboliţi proteici şi SBA cu marcate capacităţi toxice. Se produce o "explozie protează" ceea ce impune o terapie patogenetică raţională – înlăturarea din sânge a acestor proteaze precum şi micşorarea formării acestora (prin intermediul administrării inhibitorilor proteazici).

Unii autori (Д.Д. Зербино şi Л.Л. Лукасевич, 1989) consideră că coagularea intravasculară poate avea caracter local cu formarea de trombi în sistemul microcirculator, spre deosebire de tromboză în care formarea de trombi are loc în vasele mari, deşi în ambele cazuri factorii declanşatori sunt unici.

Mai mult ca atât s-a constatat că sindromul CID nu totdeauna parcurge cele 4 faze. Uneori el finisează la faza de hipercoagulabilitate. În alte condiţii are loc şi activarea procesului fibrinolitic combinându-se cu hipercoagulabilitatea în diferite proporţii. De ex., în procesele tumorale coagularea intravasculară locală se constată în vasele microcirculatorii ale tumorii primare, în vasele organelor afectate de tumoare etc.

În patogenia CID persistă mecanisme care cu greu pot fi explicate. De ex., la declanşarea CID în unele organe vasele microcirculatorii totalmente sunt antrenate în proces, în alte organe - parial, iar în a 3-ea variantă - organele rămân intacte. La fel nelămurit rămâne şi mecanismul declanşării coagulării intravasculare predominant locale - în unele cazuri şi celei predominant generalizate - în alte cazuri.

Prin urmare, aceste fenomene şi variante ale coagulării în sistemul microcirculator (fie localizate sau diseminate) trebuie să fie studiate şi analizate nu izolat unul de altul, dar ca un proces unic (unitar) foarte complicat denumit *echilibrul fluidocoagulant al sângelui,* care include pe de o parte hemostaza primară şi secundară, iar pe de altă parte sistemul anticoagulant şi cel fibrinolitic.

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

Terapia patogenetică a coagulării intravasculare diseminate (CID) include:

terapia etiotropă - include înlăturarea factorului nociv care a provocat CID;

terapia patogenetică – prevede corecţia patogenetică a principalelor verigi dereglate ale hemostaziei cum ar fi:

restabilirea volumului sângelui circulant în cazul în care hemoragia continuă;

normalizarea proprietăţilor coagulante, anticoagulante şi *fibrinolitice ale sângelui*, care include în faza iniţială oprimarea procesului de coagulare prin administrarea heparinei, ţinând cont mai întâi de faptul că eficacitatea acesteea va depinde de prezenţa obligătorie în sânge a antitrombinei III. În al doilea rând, heparina se va administra în doze mici pentru a nu intensifica hemoragia,

restabilirea factorilor consumaţi prevede, din punct de vedere patogenetic, transfuzia plasmei native care conţine cantităţi necesare de antitrombină III, fibrinogen, plasminogen şi alţi factori necesari. De menţionat faptul că transfuzia sângelui conservat de mult timp este contraindicată, întrucât el

conţine un număr mare de plachete şi eritrocite deacum agregate, mai mult ca atât, în acest sânge nu se păstrează în starea activă mulţi factori ai sistemului coagulant.

lichidarea consecinţelor CID se efectuează paralel cu corecţia acidozei metabolice, hipoxiei, dismetabolismelor pentru a preîntâmpina instalarea insuficienţei renale, hepatice, respiratorii etc.

32.2.6.1. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

А.П. Зильбер propune următorele teste obligatorii:

1. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă în timp de 8-10 minute – sindromul CID lipseşte.

2. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă în timp de 1-2 minute - se poate de presupus instalarea primei faze a sindromului CID.

3. Dacă sângele bolnavulu nu se coagulează în eprubetă şi trombul străin se dizolvă, aceasta denotă oprimarea coagulabilităţii, dar procesul de fibrinoliză continuă (şi poate să se intensifice).

4. Dacă sângele bolnavulu nu se coagulează în eprubetă şi trombul străin nu se dizolvă, aceasta denotă epuizarea tuturor sistemelor plasmatice ale hemostaziei.

5. Dacă sângele bolnavului (3ml) adaugat într-o eprubetă cu trombină se coagulează îndată, aceasta denotă că sângele bolnavului conţine cantitatea necesară de fibrinogen.

6. Dacă sângele bolnavului (3ml) adaugat într-o eprubetă cu trombină se coagulează în 10 minute, atunci acest sânge conţine doar 50% de fibrinogen în comparaţie cu valorile lui normale.

33. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

33.1. Insuficienţa cardiacă.

3.1.1.Insuficienţa cardiacă prin alterări ale miocardului

33.1.2.Insuficienţa cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice

33.1.3.Dereglarea circulaţiei coronariene. Insufuicienţa cardiacă coronarogenă

33.1.3.2. Mecanismele de alterare a miocardului în insuficienţa coronariană

33.1.3.3. Efectele reperfuziei postocluzionale ale miocardului

33.1.3.4. Insuficienţa circulatorie cardiacă coronarogenă

33.1.4.Insuficienţa cardiacă prin suprasolocitarea funcţională a cordului

33.1.4.1. Suprasolicitarea funcţională a cordului

33.1.4.2. Mecanismele de compensare ale deficitului funcţional cardiac

33.1.5.Factorii patogenetici de bază ale insuficienţei cardiace

33.1.5.1 Tulburarea aprovizionări cu energie a cardiomiocitelor

33.1.5.2 Alterarea aparatului membranar şi a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor

33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite

33.1.5.4.Tulburarea reglării neuroumorale a funcţiei cordului

33.2.1 Insuficienţa mitrală

33.2.2 Stenoza mitrală .

33.2.3 Insuficienţa aortică.

33.2.4 Stenoza aortică .

33.2.5 Insuficienţa tricuspidiană

3.2.6 Stenoza tricuspidiană

33.2.7.Viciile cardiace congenitale

33.3.1. Aritmiii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal

33.3.2.Aritmii datorate dereglărilor excitabilităţii miocardului. Extrasistoliile

33.3.3. Aritmiile datorate tulburărilor de conductibilitate

3.5.Procese patologice în vasele sanguine. Tulburări circulatorii ca urmare a insuficienţei vasculare

33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esenţială (HTAE)

33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (simptomatice).

33.5.2. Hipertensiunea în circulaţia mică.

33.5.3. Hipotensiunea arterială

33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică

Sistemul cardiovascular asigură irigarea optimală cu sânge a organelor şi ţesuturilor conform necesităţilor curente *(suficienţa circulatorie)*. Nivelul circulaţiei sanguine este determinat de mai mulţi factori: funcţiile cordului, tonusul vascular, volumul sângelui circulant şi proprietăţile reologice ale sângelui. Pentru aprecierea cantitativă a suficienţei circulaţiei sistemice şi regionale este utilizat un şir de indici fiziologici, obţinuţi prin investigaţii instrumentale sau determinaţi prin calcule (tabelul 1).

Tabelul 33.1.

Indicii de bază ce caracterizează funcţia aparatului cardiovascular

Indicii	**Valoarea**
Tensiunea arteruială diastolică, *mm Hg*	65-85
Tensiunea arteruială sistolică, *mm Hg*	110-120
Debitul sistolic (în repaus), *ml*	60-75
Debitul cardiac, *litri*	4,0-5,0
Viteza circulaţiei sanguine în arterele mari, *m /sec*	0,5-0,6
Viteza circulaţiei sanguine în capilare, *m /s ec*	0,5-10
Viteza circulaţiei sanguine în venele cave, *m /sec*	0,2
Timpul de circulaţie a sângelui, s*ec*	20-23

Tulburările funcţiilor cordului, a tonusului vascular, modificările în sistemul sanguin pot conduce la perfuzia insuficientă a organelor inferior necesităţilor curente şi la dezvoltarea insufucienţei circulatorii

Insuficienţa circulatorie prezintă o astfel de situaţie, în care sistemul cardiovascular nu asigură nivelul necesar al irigaţiei cu sânge a organelor şi ţesuturilor, nu asigură deci transportul spre ele cu sânge a oxigenului şi substraturilor nutritive precum şi înlăturarea din ţesuturi a bioxidului de carbon şi altor metaboliţi.

În funcţie de factorul patogenetic principal se disting următoarele tipuri de tulbirări circulatorii:

tulburări circulatorii ca urmare a insuficienţei cardiace;

tulburări circulatorii ca urmare a insuficienţei vasculare;

tulburări circulatorii ca urmare a diminuării returului de sânge spre inimă;

tulburări circulatorii ca urmare a modificării volumului sângelui circulnt şi a proprietăţilor reologice ale sângelui.

Insuficienţa cardiacă.

Insuficienţa cardiacă este o forma tipică a patologiei determinată de incapacitatea cordului de a asigura debitul sanguin necesar acoperirii cerinţelor metabolice curente ale organismului. Insuficienţa cardiacă prezintă una din cele mai frecvente cauze de pierdere a capacităţii de muncă, invalidităţii şi decesului pacienţilor cu maladii ale sistemului cardiovascular.

Etiologia *generală a insuficienţei cardiace.* Multitudinea de factori cauzali ce provoacă tulburări ale funcţiei cordului şi insuficienţa cardiacă, pot fi împărţiţi în două grupe mari :

a) factori cardiaci

-procese patologice în miocard şi consecinţele acestora (hipertrofie compensatorie, inflamaţie, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

- procese patologice în endocard şi consecinţele acestora (defecte congenitale, inflamaţie, sclerozare, tromogeneză, stenozarea orificiilor, deformarea şi insuficienţa velvelor);

- procese patologice în pericard şi consecinţele acestora (pericardită, tamponada, sclerozarea, calcificarea);

- procese patologice în vasele coronariene (ateroscleroză, sclerozare, stenozare, dereglările tonusului vascular, tromboză, embolie);

- procese patologice în miocardul conductor şi consecinţele acestora (inflamaţie, distrofie, ischemie, infarct, sclerozare);

b) factorii extracardiaci:

- procese patologice în sistemul nervos central (emoţii negative frecvente, suprasolicitarea şi epuizarea sistemului nervos);

- procese patologice în glandele endocrine (hiper- sau hiposecreţia tiroidiană, suprarenaliană);

- procese patologice în sistemul sanguin (modificările volumului, compoziţiei şi proprietăţilor reologice ale sângelui);

- procese patologice în aparatul respirator (inflamaţie, emfizem pulmonar, pneumoscleroză).

Patogenia generală *a insuficienţei cardiace.* În funcţie de mecanismele de acţiune, multitudenea de factori cauzali ai insuficienţei cardiace pot fi grupaţi în trei categorii:

1) factorii ce lezează nemijlocit miocardul şi provoacă scăderea contractilităţii şi /sau eficienţei contracţiei;

2) factorii ce lezează nemijlocit cordul şi provoacă perturbări ale diastolei şi umplerii diastolice;

3) factorii ce provoacă suprasolicitarea funcţională a miocardului (suprasolicitarea pompei cardiace prin rezistenţa crescută sau prin volum crescut);

Leziunile nemijlocite ale miocardului cu dereglarea funcţiei de contractilitate pot fi provocate de patru grupe de factori:

fizici (trauma miocardului, acţiunea curentului electric etc);

b) chimici, inclusiv biochimici (concentraţii crescute de substanţe biologic active: adrenalină, tiroxină; doze exagerate de substanţe medicamentoase şi nemedicamentoase; substanţe ce provoacă decuplarea oxidării şi fosforilării, inhibitorii enzimelor sau inhibitoirii transportului transmembranar al ionilor de Ca^{2+} la nivelul cardiomiocitelor; simpaticomimeticele, blocanţii transportului electronilor în lanţul respirator al enzimelor mitocondriale etc);

c)biologici (microorganisme şi/sau toxinele lor, paraziţii).

d)insuficienţa sau lipsa factorilor necesari funcţionării normale a cordului: oxigenului, substraturilor metabolice, enzimelor, vitaminelor; în majoritatea cazurilor această lipsă este consecinţa insuficienţei coronariene.

Insuficienţa cardiacă, care se dezvoltă în rezultatul alterărilor nemijlocite ale cordului se numeşte *dismetabolică.*

Leziunile nemijlocite ale cordului cu dereglarea umplerii diasolice au loc în procese patologice localizate în miocard (boli infiltrative, fibroză cardiacă, amiloidoză cardiacă, hemocromatoză, hipertrofie cardiacă), endocard (fibroelastoză) sau pericard cu scăderea complianţei miocardului, în stenoze atrioventriculare sau a orificiilor venelor cave.

În toate aceste cazuri insuficienţa cardiacă se produce din cauza scăderii complianţei cordului şi disfuncţiei predominant diastolice, funcţia sistolică fiind mai puţin perturbată. Umplerea diastolică deficitară poate să apară şi în tahicardii severe cu scurtarea diastolei.

Există şi forme *mixte*, în care alterările miocardului (de ex., miocardita) se asociază cu supraîncaracrea funcţională a cordului (de ex., insuficienţă valvulară).

3.1.1.Insuficienţa cardiacă prin alterări ale miocardului

Insuficienţa cardiacă poate fi consecinţă a proceselor patologice ce afectează nemijlocit miocardul. Aceste pot fi procese inflamatorii, distrofice, necrobiotice, sclerozarea, defecte ereditare, procese imunopatologice, dishomeostazii elctrolitice, dismetabolisme etc.

Factorii lezionali iniţiază procese patologice tipice la nivelul membranei celulare, nucleului, mitocondriilor, lizozomilor, ribozomilor, având ca consecinţă tulburarea funcţiei membranelor celulare, penurie energetică, dezechilibrări hidroelectrolitice, procese distrofice, necrobioză şi necroză celulară.

O astfel de insuficienţa cardiacă se caracterizează prin diminuarea primară a tensiunii parietale a miocardului, ceea ce se manifestă prin scăderea forţei şi vitezei de contracţie în sistolă si relaxării în diastolă. Ca urmare a deficitului de contractilitate cantitatea de sânge ejectată in fiecare sistolă (debitil sistolic) v-a scădea, iar volumul endsistolic (volumul de sânge restant, care nu este preluat în sistolă si rămâne în ventricul) v-a creşte. Cantitatea de sânge, care se

acumulează în ventriculi la sfârşitul diastolei ulterioare creşte ceea ce v-a conduce la o dilatare exagerată a inimii (dilatare miogenă). Debitul cardiac nu mai poate fi menţinut şi se dezvoltă insuficienţa circulatorie ca urmare a insuficienţei cardiace dismetabolice

Insuficienţa cardiacă prin perturbări ale umplerii diastolice

Umplerea deficitară în diastolă (de origine cardiacă) prezintă un mecanism particular de geneză al insuficienţei cardiace.

Perturbări ale umplerii cordului în diastolă au loc în alterări ale miocardului care conduc la scăderea compleanţei miocardului (hemacromatoză, amiloidoză , fibroză, hipertrofie), endocardului (fibroelastoză) sau ale pericardului (fibroză). Umplere deficitară poate să apară si în stenoze atrioventriculare sau a orificiilor venelor cave. În toate aceste cazuri funcţia sistolică este mai puţin compromisă. Insuficienţa cardiacă se produce din cauza scăderii compleanţei cardiace şi disfuncţiei *predominant diastolice.* Din cauza umplerii diastolice deficitare scade volumul enddiastolic, distensia fibrelor musculare este minimală, şi secundar, forţa contracţiilor cardiace scade (se tulbură realizarea mecanismului Frank-Starling). Ambele aceste mecanisme conduc la micşorarea considerabilă a volumului bătaie şi a debitului sistolic, având ca consecinţă tulburări hemodinamice. Se instalează tulburări circulatorii ca urmare a *insuficienţei cardiace diastolice* .

Patogenie. Această formă de insuficienţă cardiacă apare în legătură cu creşterea rigidităţii pereţilor ventriculilor şi tulburarea relaxării lor.

În urma reducerii vitezei de relaxare a ventriculilor are loc micşorarea umplerii cu sânge a lor în faza iniţială a diastolei. Volumul enddiastolic scăzut determină scăderea volumului bătaie şi a debitului cardiac, având ca consecinţă tulburarea circulaţiei sanguine. Creşterea rigidităţii la rândul său conduce la majorarea presiunii enddiastolice. Aceasta măreşte sarcina atriilor în sistolă. Presiunea în atrii creşte, ceea ce determină dilatarea lor, creşterea retrogradă a presiunii şi staza sanguină în venele pulmonare.

Insuficienţa cardiacă diastolică este însoţită de tulburări metabolice în miocard. Se tulbură asigurarea cu energie a structurilor contractile ale miocardului. Din cauza deficitului de energie, transportul activ transmembranar al electroliţilor aste compromis, în special al ionilor de Ca^{2+}. Reîntoarcerea Ca^{2+} în cisternele reticulului endoplasmatic devine dificilă, din care cauză relaxarea ventriculelor scade şi mai mult.

Funcţia contractilă a miocardului la fel este compromisă. Contractilitatea miocardului scade în urma reducerii conţinutului de ATP-ze, modificărilor izoformelor de miozină şi a proteinelor reglatoare.

Creşterea rigidităţii miocardului într-un mod anumit este determinată şi de conţinutul sporit de colagen în miocard.

În tahicardii severe cu scurtarea diastolei, în revărsări lichidiene pericardiace, umplerea diastolică la fel este insuficientă, deoarece inima nu reuşeşte sau nu poate să primească volumul necesar de sânge. Spre deosebire de miocardiopatii, în astfel de caziuri în miocard nu se constată modificări organice, iar umplerea diastolică deficitară este funcţională şi nu organică.

Umplerea deficitară poate fi şi de origine extracardiacă (hipovolemie de orice origine, vasodilataţie generalizată, pneumotorax cu supapă etc). În aceste cazuri se produce *insuficienţa circulatorie,* dar nu insuficienţa cardiacă.

Dereglarea circulaţiei coronariene. Insufuicienţa cardiacă coronarogenă

Inima este un organ cu activitate continuă ceea ce face adaptibilitatea miocardului la hipoxie foarte limitată. Din această cauză miocardul necesită un echilibru strict dintre aportul de oxigen şi substrate metabolice şi necesităţile metabolice curente. Acest echlibru este asigurat prin funcţionarea mecanismelor de autoreglare a tonusului arterelor şi debitului circuitului coronarian.

Necesităţile de oxigen în miocard sunt funcţie lineară a următorilor factori:

- frecvenţa cardiacă
- funcţia contractilă
- tensiunea parietală sistolică

Odată crescuţi, aceşti indici majorează cerinţele miocardului în oxigen şi substrate metabolice.

Aportul de oxigen la miocard este determinat de fluxul coronar. Rezultă deci, că ischemia miocardică poate să se producă fie prin reducerea fluxului

sanguin coronar, fie prin cerinţe excesive în oxigen a miocardului, fie prin combinarea acestor două mecanisme.

Aportul de oxigen poate să se tulbure şi în cazurile, în care scade capacitanţa oxigenică a sângelui (anemie, methemoglobinemie etc)

Insuficienţa coronariană este o formă tipică a patologiei cardiace, ce se caracterizează prin dezechilubrul dintre necesităţile în oxigen şi substrate metabolice în miocard şi aportul lor cu fluxul coronar, precum şi prin eliminarea inadecvată din miocard a metaboliţilor, ionilor, cubstanţelor biologic active.

Convenţional, toate varietăţile de insuficienţă coronariană pot fi împărţite în două grupe:

- reversibile (tranzitorii)

- ireversibile

Tulbureările reversibile ale circulaţiei coronariene se manifestă prin diferite variante ale anginei pectorele cu evoluţie clinică stabilă sau instabilă.

E important de menţionat, că episoadele repetate de insuficienţă coronariană (chiar de scurtă durată – până la 3-8 min) determină apariţia în miocard a focarelor de necroză şi dezvoltarea ulterioară a cardiosclerozei micronodulare.

Stoparea ireversibilă sau reducerea brutală de lungă durată a aportului sanguin prin artera coronară, într-o oarecare regiune a inimii, de regulă se soldează cu mortificarea ţesutului respectiv – infarct. În cazul în care pacientul supravieţuieşte, porţiunea necrotizată se substituie cu ţesut conjunctiv. Se dezvoltă cardioscleroza macrofocală.

33.1.3.1. Etiologia şi patogenia insuficienţei coronariene. Factorii cauzsli ale insuficienţei coronariene pot fi grupaţi în două cetegorii:

1) factori ce determină dezvoltarea aşa zisei *insuficienţei coronariene absolute* (adică determinată de aportul insuficient al sângelui spre miocard). Aceşti factori provoacă îngustarea sau obturarea completă a lumenului arterelor coronare, şi implicit, o reducere considerabilă a afluxului sângelui arterial spre miocard. Aceşti factori mai poartă denumirea de *coronarigeni*

2) factori ce determină dezvoltarea *insuficienţei coronariene relative.* Aceşti factori provoacă creşterea considerabilă a cerinţelor şi a utilizării în miocard a oxigenului şi substratelor metabolice, care depăşesc aportul acestor ingrediente prin coronare. Aceşti factori se numesc *necoronarigeni.* . O astfel de insuficienţă coronariană poate să se dezvolte atât în cazurile arterelor caronare modificate cât şi nemodificate. Insuficienţa coronariană de acest fel poate să se dezvolte pe fundalul unui aflux coronorian normal sau chiar crescut.

Insuficienţa coronariană absolută pote fi determinat de mai mulţi factori. Mai frecvent aceştea sunt:

1) *Leziuni ateroscleroase ale pereţilor arterelor coronare*

2) Agregarea elementelor figurate ale sângelui (în special ale hematiilor şi ale plachetelor sanguine) şi formarea trombilor în arterele coronare.

3) *Spasmul arterelor coronare* la stimularea alfa-adrenoreceptorilor.

4) *Dereglarea raportului dintre factorili endoteliali vasoconstrictori (*endotelina-1*) şi vasodilatatori (*oxidul nitric, adenozina, prostaciclina).

4) *Scăderea presiunii de perfuzie coronariană* (în tahicardii şi bradicardii severe, fibrilaţii atriale şi ventriculare, insuficienţa valvulară aortică, colaps, compresia coronarelor cu o tumoare, cicatrice, corp străin).

Insuficienţa coronariană relativă. Creşterea semnificativă a consumului de oxigen şi a substratelor metabolice poate condiţiona dezvoltarea insuficienţei coronariene şi în cazul în care arterele coronare nu sunt modificate, precum şi pe fundalul unui aflux coronar normal, sau chiar crescut. Cel mai frecvent aceasta are loc la acţiunea factorilor următori:

1) *Creşterea excesivă a lucrului inimii.* Aceasta poate apărea în efort fizic exagerat, tahicardie de lungă durată, crize hipertensive, hemoconcentraţii severe, hipervolemii. De menţionat, că creşterea excesivă a lucrului inimii, la fel şi cauzele ce o produc, de regulă determină şi activarea sistemului simpatoadrenal.

2) *Creşterea nivelului de catecolamine în sânge şi miocard* (în stres, feocromocitom hormonal activ etc). Excesul de catecolamine (în special adrenalinei) în miocard determină dezvoltarea efectului cardiotoxic, care se produce consecutiv efectelor următoare:

consumului exagerat de oxigen şi substrat metabolic şi creşterea semnificativă a lucrului inimii;

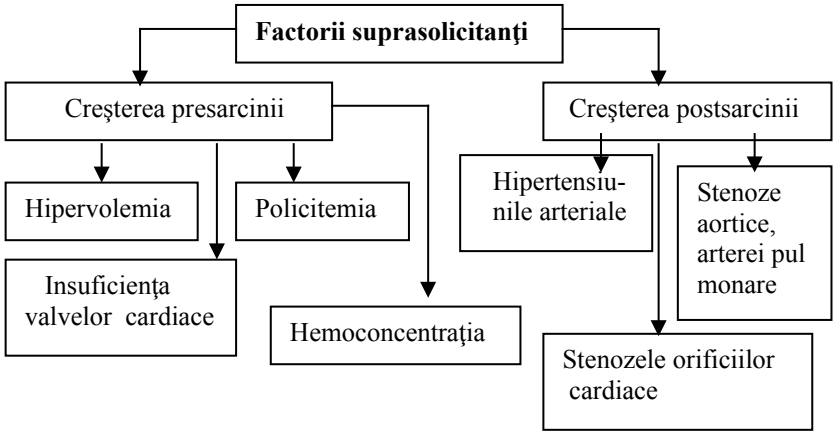


Fig. 33.1. Factorii de bază ale suprasolicitgării funcţionale a cordului

b)scăderei randamentului proceselor de energogeneză şi în legătură cu aceasta, consumul neproductiv a oxigenului şi a substratelor metabolice;

c)scăderea fluxului coronar din cauza micşorării timpului diastolei în tahicardie.

33.1.3.2. Mecanismele de alterare a miocardului în insuficienţa coronariană

Inima prezintă un organ, cerinţele metabolice ale căruia aproape integral sunt acoperite de procesele aerobiotice, din care cauză este foarte vulnerabilă la hipoxie.

Acţiunea oricăror factori patogeni antrenează mecanisme tipice universale de alterare a cardiomiocitelor: tulburarea proceselor de asigurare cu energie a cardiomiocitelor; generarea de radicali liberi şi alterarea aparatului membranar şi al sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor; dezechilibrul hidroelectrolitic; tulburările mecanismelor de reglare neuroendocrină a funcţiei unimii. (Aceste mecanisme vor fi analizate în detalii mai jos).

Tulburarea aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor prezintă factorul incipient şi unul din mecanismele lezionale principale în insuficienţa

coronariană.

În cadrul insufucienţei coronariene se tulbură reacţiile de bază, care asigură cardiomiocitele cu energie: *resinteza macrofosfoergilor*, *transportul* lor din locul de sinteză (hioloplasmă şi mitocondrii) spre structurile efectoare (miofibrile, reticulul sarcoplasmatic, pompele ionice etc) şi *utilizarea* lor.

În condiţiile de ischemie foarte curând se epuizează rezervele de oxigen, ceea ce determină reducerea concentraţiei de ATP şi fosfocreatinei.

În insuficienţa coronariană se tulbură nu numai energogeneza, dar şi transportul ei spre locurile de utilizare (structurile efectoare). Una din cauzele acestui fenomen poate fi pierderea de către cardiomiocite a izoenzimelor creatinfosfatkinazei.

Pentru compensarea deficitului de ATP sunt mobilizate căile anaerobe de producere a energiei (glicoliza anaerobă), eficienţa căror este mult mai redusă şi nu compensează deficitul energetic. Ca urmare a intensificării glicolizei anaerobe în miocard creştere conţinutul de lactat şi alţi metaboliţi intermediari - se dezvoltă acidoza metabolică. Acidoza intra- şi extracelulară determină modificări esenţiale ale permeabilităţii membranelor pentru metaboliţi şi ioni, inhibiţia enzimelor care asigură energogeneza, tulburarea sintezei structurilor celulare, deteriorarea transportului ionilor şi a substratelor metabolice.

Al doilea mecanism de alterare a cardiomiocitelor în insuficienţă coronariană este *alterarea membranelor şi sistemelor enzimatice celulare*. Mecanismele principale de alterare a membranelor şi enzimelor cardiomiocitelor sunt următoarele:

1) intensificarea excesivă a proceselor de peroxidare a lipidelor membranare şi acţiunea cardiotoxică a peroxizilor;

2)activarea excesivă a hidrolazelor cardiomiocitelor (proteazelor, lipazelor, fosfolipazelor) şi incorporarea în membranele cardiomiocitelor a produselor rezultate din hidroliza substratelor

(acizilor graşi hidroperoxizilor lipidici);

3) inhibiţia proceselor de reparaţie a componentelor proteice şi lipidice membranare denaturate, precum şi a sintezei lor *de novo*.

4) modificarea conformaţiei moleculelor proteice şi lipidice, care se produc ca urmare a deficitului aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor;

5) tumefierea cardiomiocitelor cu extinderea excesivă şi microalterarea

sarcolemei şi a membranelor organitelor celulare

În ansamblu, alterarea membranelor şi enzimelor de către factorii indicaţi prezintă veriga principală, deseori – iniţială a patogeniei insuficienţei cardiace. Modificările fizico-chimice şi conformaţionale ale moleculelor proteice (structurale şi enzimatice), lipidice, fosfolipidice şi lipoproteice determină tulburări esenţiale, deseori ireversibile, ale structurii şi funcţiei membranelor şi enzimelor, inclusiv, a mitocondriilor, reticulului sarcoplasmatic, miofibrilelor, sarcolemei şi altor structuri ce asigură realizarea funcţiei contractile a inimii.

Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite este al treilea mecanism patogenetic în insufucienţa coronariană.

Insuficienţa coronariană se caracterizează prin modificări esenţiale hidroelectrolitice în miocard: se tulburară conţinutul şi raportul dintre diferiţi ioni extra- şi intracelulari, repartiţia intracelulară a lor.

De regulă dizionia se dezvoltă consecutiv sau concomitent cu perturbările reacţiilor de

asigurare cu energie a cardiomiocitelor, precum şi la alterarea membranelor şi enzimelor lor. Dezechilibrul ionic la rândul său constituie temelia tulburărilor excitabilităţii, cuplarii electromecanice, contractilităţii şi relaxării, ritmogenezei (procese fundamentale ce se petrec în miocard, tulburările căror sunt foarte caracterictice pentru insuficienţa coronariană). Baza modificărilor menţionate o constituie efluxul ionilor de potasiu din cardiomiocitele ischemiate, acumularea în ele a ionilor de sodiu şi calciu, hiperhidratarea lor.

Tulburările mecanismelor de reglare ale funcţiei cordului reprezintă de asemenea un mecanism patogenetic al insuficienţei coronariene

În cadrul insuficienţei coronariene modificările funcţiei cordului în ansamblu şi gradul de alterare a cardiomiocitelor depind nu numai de acţiunea lezională a factorilor patogeni ai ischemiei. În mare măsură ele sunt condiţionate şi de tulburările mecanismelor ce reglează activitatea cordului.

În cadrul insuficienţei coronariene activitatea mecanismelor reglatoare, în special celor simpatice şi parasimpatice, suferă modificări esenţiale, însă neuniforme. La etapele iniţiale ale ischemiei miocardului de regulă (deşi nu în toate cazurile) se constată activarea funcţiei sistemului simpatoadrenal. Aceasta se asociază cu creşterea în miocard a conţinutului de noradrenalină, şi în măsură mai mare de adrenalină. În consecinţă se dezvoltă tahicardia, creşte debitul cardiac, care de regulă, scade imediat după instalarea episodului de insuficienţă coronariană. Dezvoltarea insuficienţei cardiace se caracterizează prin scăderea concentraţiei neuromediatorului sistemului nervos simpatic (noradrenalinei) în ţesuturile inimii. Aceasta este determinată, în special, de doi factori: în primul rând, scade sinteza noradrenalinei în neuronii sistemului nervos simpatic (în normă circa 80% noradrenalină, care se găseşte în miocard, se sintetizează în neuronii sistemului nervos simpatic), în rândul al doilea - se tulbură recaptarea de către terminaţiunile nervoase a noradrenalinei din fisura sinaptică.

Paralel cu aceasta pot să se activeze şi influenţele parasimpatice. Însă, luând în consideraţie că la etapele iniţiale ale insuficienţei coronariene proprietăţile colinergice şi adrenergice ale miocardului suferă modificări relativ identice, efectele influenţelor simpatice predomină. La etapele mai avansate ale insuficienţei coronariene deseori se constată reducerea în miocard a conţinutului de noradrenalină şi menţinerea nuvelului crescut de acetilcolină. Totodată se constată bradicardia, scăderea debitului cardiac, diminuarea vitezei de contracţie şi relaxare a miocardului.

Or, tulburările proceselor de asigurare energetică a cardiomiocitelor, alterarea aparatului membranar şi al sistemelor lor enzimatice, dezechilibrul hidroelectrolitic, perturbările reglării neuroumorale a funcţiei inimii, determină, în ultima instanţă, scăderea considerabilă a forţei şi vitezei de contracţie şi relaxare a cordului.

33.1.3.3. Efectele reperfuziei postocluzionale ale miocardului

In ultimile decenii pe o scară tot mai largă sunt folosite diferite metode chirurgicale şi medicamentoase de lichidare a stenozelor sau a ocluziilor ramurilor magistrale ale coronarelor.

Restabilirea fluxului sanvin prezintă unul din cale mai eficace procedee de întrerupere a acţiunii factorilor patogeni ce provoacă ischemie şi lichidarea consecinţelor negative, consecutive acţiunii lor asupra cordului. La etapele iniţiale ale reperfuziei postocluzionale a miocardului deseori survin tulburări esenţiale ale ritmului cardiac (inclusiv fibrilaţie ventriculară), destabilizarea tranzitorie a indicilor circulaţiei sistemice şi regionale, modificarea multor parametri biochimici şi electrofiziologici. Efectele patogene se datoresc alterărilor suplimentare, induse de factorii reperfuziei şi reoxigenării.

Printre mecanismele principale de alterare suplimentară a cardiomiocitelor din zonele reperfuzate pot fi menţionate următoarele:

Aprofundarea (agravarea) tulburărilor asigurării cu energie a celulelor miocardului reperfuzat la etapele resintezei, tpansportului şi utilizării energiei ATP. Supresiunea (reprimarea) proceselor de resinteză a ATP se produce, în special, din cauza hiperhidratării, tumefirerii şi distrugerii mitocondriilor din celulele miocardului reperfuzat. Aceasta din urmă se produc din cauza edemului osmotic al organitelor, extinderilor excesive şi ruperii membranelor lor în legătură cu acumularea excesivă în ele a ionilor (în special al calciului) şi a lichidului.

Creşterea conţinutului de calciu în mitocondrii este determinată de:

-intensificarea transportului postischemic de electroni consecutiv reoxigenării mitocondriilor (energia de transport a electronilor în acest caz este folosită pentru pomparea Ca^{2+} în mitocondrii);

-creşterea în mitocondrii a conţinutului de fosfor anorganic,

care în mod activ fixează Ca^{2+};

-funcţionarea mecanismului H^+ - Ca^{2+} antiport.

Ionii de calciu nu numai că sunt hidrofili, dar şi decuplează oxidarea şi fosforilarea. În afară de aceasta, procesul de resinteză a ATP scade şi din cauza efluxului de ADP, AMP şi altor compuşi purinici din mitocondrii şi cardiomiocite în lichidul interstiţial. Mecanismul de transport al ATP se tulbură din cauza pierderilor enzimelor care asigură transportul ATP din mitocondrii spre structurile efectoare ale cardiomiocitelor. Mecanismele de utilizare ale energiei se tulbură din cauza reducerii ATP-azelor din cardiomiocite.

2)*Majorarea gradului de alterare a membranelor şi a enzimelor cardiomiocitelor.* Acessta prezintă o consecinţă a:

-intensificării, consecutiv reperfuziei, a proceselor oxigendependente de peroxidare a lipidelor;

-activării de către Ca^{2+} a proteazelor, lipazelor, fosfolipazelor şi altor hidrolaze;

-edemului osmotic şi ruperii membranelor cardiomiocitelor şi organitelor lor.

3) *Agravarea dezechilibrului hidroelectrolitic*. Tulburările reperfuzionale ale proceselor de asigurare cu energie, alterarea membranelor şi enzimelor contribuie la acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu şi calciu, şi implicit a lichidului.

4) *Scăderea eficacităţii influienţelor neuroumorale de reglare a funcţiilor cardiomiocitelor.*

Deci, la etapele iniţiale ale reperfuziei, se face posibilă prelungirea şi chiar aprofundarea (amplificarea) alterărilor în zonele miocardice supuse reperfuziei.

33.1.3.4. Insuficienţa circulatorie cardiacă coronarogenă

Insuficienţa circulaţiei coronariane şi ischemia miocardică consecutivă are ca consecinţă o serie de tulburări metabolice şi srtucturale cu repercursiuni serioase asupra performanţelor funcţionale cardiace.

În ischemia miocardică se tulbură atât funcţia diastolică, cât şi cea sistolică.

Funcţia diastolică. Consecutiv carenţei de energie scade activitatea pompelor ionice şi întârzie repomparea ionilor de calciu din hialoplasmă în reticulul sarcoplasmatic şi în afara celulei. Acumularea excesivă a Ca^{2+} în hialoplasmă prelungeşte contracţia musculară, împiedicând, astfel, dilataţia diastolică. Scăderea compleanţei ventriculare şi creşterea rezistenţei la umplerea ventriculară contribuie la creşterea presiunii enddiastolice. Ca urmare scade volumul enddiastolic ceea ce conduce la reducerea volumul bătaie şi a debitului cardiac, contribuind astfel, la dezvoltarea insufucienţei circulatorii.

Funcţia sistolică. În ischemia miocardică se produce scăderea funcţiei contractile a miocardului. Scăderea contractilităţii sistolice are la bază deficitul de ATP, acumularea ionilor H^+ cu acidoză intracelulară, care blochează combinarea Ca^{2+} eliberat din reticulul sarcoplasmatic cu tropamina, împedicând astfel cuplarea actinei cu miozina.

Ca urmare a scăderii contractilităţii inimii scade volumul sistolic şi debitul cardiac, ceea ce poate avea ca consecinţă insuficienţa circulatorie. Unul din mecanismele de compensare, orientat spre menţinerea debitului cardiac, este tahicardia. Însă tahicardia, prin scurtarea duratei diastolei, agravează deficitul fluxului coronar.

33.1.4. Insuficienţa cardiacă prin suprasolocitarea funcţională a cordului

33.1.4.1. Suprasolicitarea funcţională a cordului

Suprasolicitarea funcţională a cordului poate fi prin rezistenţă şi volum.

Suprasolicitarea funcţională a cordului prin rezistenţă poate fi de origine cardiacă organică (de exemplu stenoza aortică sau a trunchiului pulmonar, stenoza căilor de circulaţie intracardiacă a sângelui) şi funcţională (de exemplu în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă are loc obstrucţia funcţională a căilor de circulaţie intracardiacă a sângelui). Suprasolicitarea funcţională a cordului prin rezistenţă de origine extracardiacă are loc la creşterea rezistenţei perifrice totale, opuse la flux (în hipertensiuni sistemice şi pulmonare primitive sau secundare). În această categorie se include şi hipervâscozitea sanguină. În toate aceste situaţii cordul asigură circulaţia cu preţul dezvoltării unei presiuni mult mai crescute, care să permită depăşirea obstacolului.

Suprasolicitarea funcţiuonală a cordului prin volum de origine cardiacă se produce în insuficienţe valvulare, defecte septale.

Cauzele extracardiace de suprasolicitare cu volum cuprind toate situaţiile cu hipervolemie sau întoarcere venoasă crescută (şunturi arteriovenoase, hipertiroidie, etc).

Insuficienţa cardiacă care se dezvoltă în rezultatul suprasolicitării funcţionale a pompei cardiace se numeşte *hemodinamică*

Astfel, suprasolicitarea funcţională a cordului apare prin creşterea rezistenţei pe care trebuie să o învingă pompa (postsarcinii), sau creşterea volumului sângelui pe care trebuie să–l pună în circulaţie (presarcinii). În ambele aceste cazuri cel puţin în faza iniţială contractilitatea miocardică este normală, dar sarcina la care este supus cordul depăşeşte posibilităţile sale funcţionale .

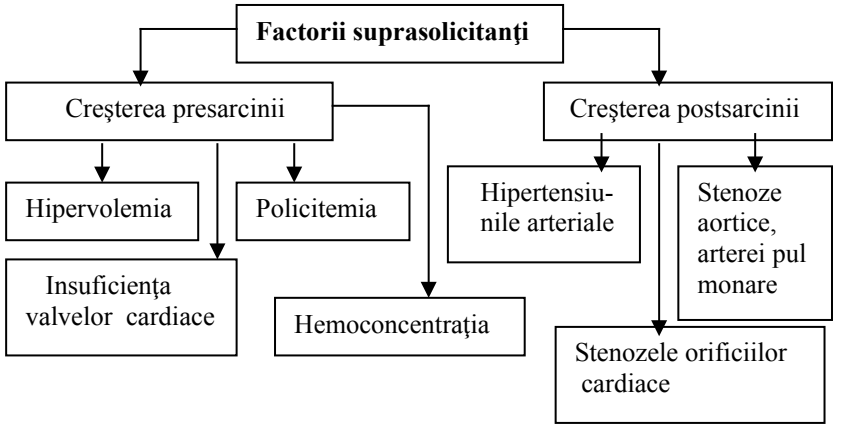


Fig.33.2. Factorii de bază ale suprasolicitării funcţionale a cordului

În suprasolicitări cronice se includ mecanisme *care compensează deficitul funcţional cardiac*, asigurând nivelul circulaţiei catre corespunde cerinţelor metabolice. În astfel de cazuri leziunea cardiacă este compensată şi insuficienţa circulatorie nu se instalează. Numai la depăşirea mecanismelor compensatorii se instalează insuficienţa cardiacă şi, secundar, insuficienţa circulatorie. Odată cu instalarea insuficienţei circilatorii şi aportului de oxigen insuficient, sunt mobilizate mecanisme de compensare extracardiace (periferice), orientate, în special, la asigurarea ţesuturilor cu oxigen.

În suprasolicitări acute (de exemplu în embolia pulmonară multiplă) mecanismele compensatorii nu reuşesc să se dezvolte sau sunt puţin eficiente, din care cauză insuficienţa cardiacă se produce subit şi respectiv se instalează insuficienţa circulatorie. Deoarece în suprasolicitări nu are loc o leziune primară a miocardului, excluderea cauzei duce, teoretic, la dispariţia insuficienţei cardiace .

33.1.4.2. Mecanismele de compensare ale deficitului funcţional cardiac

În leziunile cardiace se includ mecanizme de compensare orientate spre menţinerea debitului cardiac şi asigurarea optimă a ţesuturilor cu oxigen .

Se disting trei grupe de mecanisme compensatorii.

1)Mecanisme compensatorii cardiace

imediate
- hiperfuncţia predominant hetero- şi homeometrică
- tahicardia

b) tardive - hipertrofia miocardului

2) Mecanisme compensatorii extracardiace

a) imediate
-redistribuţia debitului cardiac şi centralizarea circulaţiei
-creşterea desaturării hemoglobinei
- hiperventilaţia pulmonară

b) tardive
- intensificarea eritropoiezei
- retenţia hidrosalină

3) Mecanisme compensatorii neuroendocrine, care asigură integrarea mecanismelor cardiace şi extracardiace.

Mecanisme compensatorii cardiace

Mecanismele compensatorii cardiace asigură compensarea de urgenţă (imediadă) sau tardivă a deficitului funcţional cardiac. Principalul mecanism compensator cardiac este *hiperfuncţia cordului* - hiperfuncţia predominant heterometrică şi hiperfuncţia predominant homeometrică.

Hiperfuncţia predominant heterometrică. O astfel de hiperfuncţie se constată la suprasolicitarea cordului prin volum (de exemplu, în insuficienţa valvelor semilunare aortice şi ale trunchiului pulmonar, în insuficienţa valvelor bicuspidiene sau tricuspidiene). În astfel de vicii creşte umplerea şi presiunea diastolică în ventriculi cu dilataţia acestora. Creşterea presiunii diastolice în cavităţile cordului v-a conduce la extinderea excesivă a miofibrilelor, declanşarea mecanismului Frank-Starling, având ca consecinţă o contracţie mai puternică - *dilataţie tonogenă*. Ca urmare creşte volumul bătaie şi debitul cardiac total. Compensarea are loc pe seama creşterii, în special, a amplitudinii contracţiilor cardiace, fără modificări esenţiale ale tensiunii parietale. Se ştie, că în condiţii fiziologice volumul enddiastolic (volumul de sănge acumulat în ventricul la sfârşitul diastolei) constituie 110-120 ml. După ejecţie, la sfârşitul sistolei, volumul ventricular se reduce aproximativ cu 70% . Volumul de sânge restant (volumul endsistolic) în fiecare ventricul este egal aproximativ cu 40-50 ml. Când inima se contractă mai puternic este ejectată o cantitate mai mare de sânge, din care cauză volumul endsistolic se reduce până la 10 - 20 ml iar fracţia de ejecţie creşte. În cazul umplerii diastolice mari la o inimă normală volumul enddiastolic poate creşte până la 160-180ml. Prin îmbinarea acestor efecte volumul bătaie poate creşte la dublu, faţă de valoarea obişnuită. Astfel se realizează compensarea. Acest mecanism este limitat de lungimea optimă (2,2-2,3 μm) a sarcomerilor. Dacă alungirea lor nu depăşeşte 25% din valoarea iniţială se observă o funcţie liniară dintre cantitatea de sânge ce vine spre ventricul şi forţa contracţiilor cardiace. La depăşirea lungimii optime a sarcomerilor are loc decuplarea filamentelor de actină şi miozină cu scăderea forţei de contracţie.

Hiperfuncţia predominant heterometrică şi dilataţia tonogenă prezintă un mecanism compensator central imediat la suprasolicitarea cordului cu volum.

Hiperfuncţia predominant homeometrică. Un alt mecanism compensator al cordului este hiperfuncţia predominant homeometrică, care reprezintă creşterea forţei contracţiilor cardiace ca rezultat al creşterii tensiunii parietale însă fără modificarea substanţială a lungimii miofibrilelor (mecanism *homeometric* de compensare). În astfel de cazuri se alungeşte timpul de interacţiune a filamentelor de actină cu moiozina.

Acest mecanism de compensare se include la suprasolicitări funcţionale prin rezistenţă (stenozarea orificiilor aortei, trunchiului pulmonar, orificiilor atrioventriculare, hipertensiune arterială etc). În aceste cazuri în timpul sistolii lungimea miofibrilelor creşte neînsemnat, însă creşte esenţial presiunea intraventriculară şi tensiunea parietală la sfârşitul sistolei. Compensarea volumului bătaie are loc cu preţul creşterii forţei contracţiilor cardiace.

Deşi în măsură mai mică în hiperfuncţia predominant homeometrică se include şi mecanismul Frank-Starling. Astfel, în boala hipertensivă presiunea în aortă în timpul diastolei rămâne crescută. Ca urmare, sistola obişnuită a ventriculului stâng nu va ejecta volumul bătaie normal, ceea ce va conduce la creşterea volumului endsistolic. Deoarece reîntoarcerea venoasă rămâne aceeaşi, volumul enddiastolic evident v-a creşte cu fiecare sistolă ulterioară. Astfel adaptarea la suprasolicitări prin rezistenţă se realizează şi pe seama mecanismului Frank-Starling.

Aşa dar, în astfel de hiperfuncţii, compensarea se asigură nu numai cu preţul creşterii presiunii enddiastolice şi a tensiunii parietale (suficiente pentru învingerea rezistenţei, opuse ejecţiei, şi menţinerea debitului cardiac), dar şi, parţial, prin mecanismul Frank-Starling. Însă spre deosebire de suprasolicitări prin volum, în cazul de faţă o alungire mai mare a fibrelor cardiace v-a conduce la o contracţie *mult mai puternică.*

Din punct de vedere al consumului de energie mecanismele heterometric şi homeometric de compensare nu sunt echivalente.

La acelaşi volum de lucru inima consumă mult mai mult oxign în cazul în care sângele este ejectat împotriva rezistenţei crescute, decât la ejectarea unui volum crescut şi rezistenţă scăzută. Aşa de exemplu dacă volumul de lucru s-a dublat ca urmare a creşterii duble a volumului enddiastolic, utilizarea oxigenului în miocard creşte cu 25%. Dacă volumul de lucru s-a dublat ca urmare a creşterii duble a rezistenţei opuse ejecţiei, utilizarea oxigenului în miocard creşte cu 200%. Aceasta se lămureşte prin faptul că în cadrul mecanismului homeometric de compensare, pentru a depăşi rezistenţa opusă ejcţiei, se cere o creştere considerabilă a presiunii sistolice, care poate fi obţinută cu preţul creşterii gradului şi vitezei de dezvoltare a tensiunii miofibrilelor. Anume faza contracţiei homeometrice, care este cea mai costisitoare în ceea ce priveşte consumul de energie, şi prezintă factorul primordial ce determină consumul de ATP şi utilizarea de oxigen în miocard.

Reiese, deci, că mecanismul heterometric de compensare este mai econom, comparativ cu cel homeometric. Posibil prin aceasta se lămureşte evoluţia mai favorabilă a maladiilor cardiace, în care se include mecanismul Frank-Starling, de exemplu insuficienţele valvulare, comparativ cu stenozele orificiilor.

Tahicardia. Tahicardia este al treilea mecanism compensator cardiac (central) de utilizare imediată. Tahicardia apare în mod reflex în urma stimulării baroreceptorilor din venele cave şi la creşterea presiunii în atrii (reflexul Bainbridge) şi ca urmare a activării simpatice în insuficienţa cardiacă. Tahicardia este un mecanism care se include mai repede ca oricare altul pentru compensarea scăderii volumului sistolic şi menţinerea optimă a minut-volumului. În astfel de cazuri debitul sistolic este scăzut, însă debitul cardiac, în rezultatul creşterii frecvenţei contracţiilor cardiace, se menţine la valori normale. Astfel se realizează compensarea şi insuficienţa circulatorie nu se produce.

Tahicardia este un mijloc de compensare puţin eficient şi energetic foarte costisitor, deoarece în tahicardie consumul de oxigen în miocard creşte considerabil, iar randamentul metabolismului scade (creşte procentul energiei transformată în căldură). În plus, tahicardia se produce pe contul scurtării diastolei, adică acelui interval de timp în care au loc irigarea cu sânge a muşchiului cardiac Astfel, se crează circumstanţe, în care aprovizionarea cu O_2 şi energie a miocardului funcţional suprasolicitat este compromisă.

În tahicardii severe (peste 150 bătăi pe minut) odată cu scurtarea diastolei scade şi umplerea diastolică a compartimentelor cordului (volumul enddiastolic). Aceasta conduce la reducerea extinderii fibrelor musculare în diastolă, din care cauză eficienţa sistolii scade. Respectiv se micşorează şi volumul bătaie, iar consecutiv şi minut-volumul. Echilibrul hemodinamic nu mai poate fi menţinut - survine decompensarea şi tulburarea circulaţiei sanguine. Deci, tahicardia, care în anumite limite menţine debitul cardiac, este un mecanism de compensare pentru inimă nefavorabil, neeconomic, cu eficienţă limitată.

În cazul în care solicitările fizice depăşesc mecanismele compensatorii survine *insuficienţa acută a cordului*. Insuficienţa acută a cordului se produce în fibrilaţia ventriculară, tahicardie paroxistică, infarct miocardic, miocardită , embolia arterei pulmonare, tamponada inimii.

În astfel de cazuri se tulbură procesele de contracţie şi relaxare a miofibrilelor ceea ce conduce la diminuarea forţei şi vitezei de contracţie a miocardului, creşterea treptată a volumului restant şi a volumului enddiastolic - survine *dilataţia miogenă.* Dilataţia miogenă, spre deosebire de dilataţia tonogenă, nu este însoţită de creşterea volumului bătaie şi a minut-volumului. În cardiomiocite la rând cu perturbările metabolice pot surveni şi modificări structurale, din care cauză chiar dacă suprasolicitarea fizică este înlăturată, activitatea cardiacă poate să nu se redreseze.

Insuficienţa acută a inimii este însoţită de modificări esenţiale ale circulaţiei – scade volumul sistolic şi debitul cardiac, creşte presiunea venoasă, hipoperfuzia organelor, hipoxia ţesuturilor.

Hipertrofia miocardului.

La supraîncărcări repetate sau de lungă durată a inimii prin volum sau rezistenţă, în miocard se produc modificări structurale, în urma cărora masa musculară a inimii creşte – survine *hipertrofia*. Hipertrofia miocardului se produce pe seama măririi volumului fibrelor cu creşterea numărului de unităţi funcţionale în fiecare fibră, însă numărul total al cardiomiocitelor ramâne acelaşi.

În dinamica modificărtilor funcţionale metabolice şi sructurale ale miocardului, în cadrul hipertrofiei compensatorii a inimii se evidenţiază trei faze principale (Ф.Меерсон).

1. Faza accidentală se dezvoltă imediat, consecutiv creşterii sarcinii. În această perioadă intensitatea funcţionării structurilor miocardului (IFS) creşte deoarece are loc hiperfuncţia inimii încă nehipertrofiate. Ca urmare a creşterii IFS se intensifică energogeneza, se activează aparatul genetic al celulei, cu intensificarea sintezei de ARN şi, respectiv, a sintezei proteice. Creşte volumul de oxigen utilizat de o unitate a masei miocardice, creşte fosforilarea oxidativă, adică resinteza de ATP pe cale aerobă. Însă această resinteză crescută de ATP nu acoperă cerinţele, deoarece energia se cheltuie atât pentru asigurarea funcţiei crescute, cât şi pentru asigurarea sintezei proteice intensificate. Se mobilizează căile anaerobe de resinteză a energiei. În miocardiocite dispare glicogenul, scade nivelul creatinfosfatului, cantitatea de potasiu intracelular scade, iar în celulă se acumulează sodiu. Ca urmare a activării glicolizei, în miocard se acumulează lactatul. Consecinţa nemijlocită a activării sintezei proteice este mărirea rapidă, în timp de cîteva săptămîni, a masei cordului şi funcţia crescută este distribuită unei mase mai mari a structurilor efectoare, din care cauză IFS treptat se reîntoarce la nivelul ei normal.

Hipertrofia miocardului conduce la diminuarea sarcini funcţionale raportată la o unitate de masă musculară a miocardului până la valoarea ei normală. Intensitatea funcţionării structurilor se normalizează, având ca consecinţă normalizarea proceselor metabolice în miocard.

*2. Faza hipertrofiei încheiate şi hiperfuncţiei relativ stabile***.**

În această fază procesul de hipertrofiere este finisat. Masa miocardului e mărită cu 100-120% şi mai mult nu creşte. IFS s-a normalizat. Schimbări patologice în metabolismul şi structura miocardului nu se constată, consumul de oxigen, energogeneza, conţinutul compuşilor macroergici nu se deosebesc de cele normale. Indicii hemodinamici s-au normalizat.

Normalizarea IFS face ca inima hipertrofiată să se adapteze la solicitări crescute şi timp îndelungat să le compenseze fără manifestări de epuizare (de exemplu în vicii cardiace compensate).

Inima hipertrofiată se deosebeşte de cea normală printr-un şir de *particularităţi metabolice, funcţionale şi structurale,* care, pe de o parte oferă miocardului hipertrofiat posibilităţi de a se isprăvi cu suprasolicitările de lungă durată, pe de altă parte – crează premize pentru apariţia modificărilor patologice în miocardul hipertrofiat.

Creşterea diferitor structuri morfofuncţionale în inima hipertrofiată este dezechilibrată.

În cadrul dezvoltării hipertrofiei miocardului în mod inevitabil este angajat şi aparatul nervos al cordului. Se constată funcţionarea amplificată a elementelor nervoase intra- şi extracardiace, însă creşterea terminaţiunilor nervoase rămâne în urma creşterii masei miocardului contractil. Influienţele trofice se dereglează, scade conţinutul de noradrenalină în miocard, ceea ce conduce la înrăutăţirea proprietăţilor contractile ale acestuia - mobilizarea rezervelor cordului devine deficilă.

Creşterea masei fibrelor musculare nu este însoţită de o creştere adecvată a reţelei capilare coronariene. Hipertrofia face ca masa miocardică tributară fiecărui capilar să crească, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o insuficienţă coronariană relativă şi, respectiv, *hipoxia relativă* - rezerva coronariană la efort scade. (să se dea schema).

Creşterea masei inimii are loc ca urmare a măririi volumului fiecărei fibre musculare ceea ce se asociază cu modificări ale corelaţiilor structurilor intracelulare. Volumul celulei creşte *proporţional cubului* dimensiunilor liniare, iar suprafaţa – creşte *proporţianal patratului* lor

(creşte volumul fibrei raportat la suprafaţă), ce conduce la *micşorarea suprafeţei celulare*, *raportată la o unitate de masă a celule*i. Luând în consideraţie, că în sarcolemă sunt localizaţi receptorii proteici, enzimele ce asigură transportul transmembranar al cationilor şi al substratelor metabolice, modificările indicate contribuie la instalarea dezechilibrului ionic, tulburarea metabolismului şi funcţiei cardiomiocitelor.

Membrana celulară are o deosebită importanţă în propagarea excitaţiei, cuplarea proceselor excitaţiei şi contracţiei, realizată prin sistemul tubular şi reticulul sarcoplasmatic. Deoarece creşterea acestor formaţiuni în hipertrofia fibrelor musculare de asemenea retardează, se crează premize pentru tulburarea proceselor de contracţie şi relaxare a cardiomiocitelor: *ca urmare a reducerii ieşirii Ca^{2+} în mioplasmă se compromite contracţia, ca urmare a dificultăţilor recaptării Ca^{2+} în reticulum sarcoplasmatic - se tulbură relaxarea.* Uneori pot apărea contracturi locale ale unor cardiomiocite.

În procesul de dezvoltare a hipertrofiei, in faza iniţială, masa mitocondriilor se măreşte mai repede comparativ cu masa proteinelor contractile. Astfel se crează condiţii pentru aprovizionarea energetică suficientă a cordului funcţional suprasolicitat. Însă ulterior, pe măsura agravării procesului, mărirea masei mitocondriilor rămâne în urmă de creşterea masei citoplasmei. Mitocondriile încep a funcţiona cu supraîncărcare maximală, in ele se produc modificări distructive, eficacitatea funcţională a lor scade, se tulbură fosforilarea oxidativă. Aceasta conduce la *înrăutăţirea aprovizionării cu energie a celulei hipertrofiate*.

Ca urmare a micşorării relative a numărului de mitocondrii, a suprafeţei celulelor, reţelei capilare şi, implicit, a deficitului de energie şi a substratelor, necesare pentru biosinteza structurilor celulare, *se tulbura asigurarea plastică a cardiamiocotelor*

(Vezi şi cap. “Procese patologice tipice celulare”)

Inima hipertrofiată posedă un aparat contractil crescut şi, la etapele iniţiale, energetic bine asigurat. Aceasta dă posibilitate de a îndeplini timp îndelungat un lucru mult mai mare, metabolismul în miocard fiind normal. Însă capacitatea de a se adapta la suprasolicitări, diapazonul posibilităţilor adaptative, la cordul hipertrofiat, sunt limitate. Structurile intracelulare şi tisulare dezechilibrate fac inima hipertrofiată mai vulnerabilă în condiţii nefavorabile.

Toate aceste devieri în cordul hipertrofiat, în cele din urmă contribuie la micşorarea forţei contracţiilor cardiace şi a vitezei procesului contractil – adică la dezvoltarea insuficienţei cardiace.

Aşa dar, hipertrofia miocardului în suprasolicitări funcţionale prezintă, pe de o parte, un mecanism destul de perfect de adaptare atât în condiţii fiziologice cât şi patologice, pe de altă parte – particularităţile metabolice, structurale şi funcţionale, în miocardul hipertrofiat prezintă o premiză a dezvoltării patologiei cardiace.

3. Faza de epuizare treptată şi cardiosclerozei progresive.

Se caracterizează prin schimbări metabolice şi structurale profunde care treptat se acumulează în elementele contractile şi energogeneratoare ale cardiomiocitelor.

Cum a fost menţionat, masa musculară tributată fiecărui capilar creşte, la fel creşte şi distanţa de la capilar până la elementele utilizătoare de oxigen, creşte consumul de oxigen în condiţiile unei reţele coronariene nemodificate, din care cauză în miocardul hipertrofiat se instalează o hipoxie relativă. Hipoxia relativă prezintă unul din factorii principali ce determină modificările metabolice şi structurale, caracteristice acestei perioade. În cardiomiocite se dezvoltă procese distrofice, necrobiotice şi necroză. O parte din fibrele musculare pier şi sunt înlocuite cu ţesut conjunctiv, ceea ce constituie mecanismul de bază al cardiosclerozei

Ca urmare a cardiosclerozei masa elementelor contractile scade, din care cauză IFS din nou creşte, ceea ce iarăşi v-a stimula hipertrofia elementelor funcţionale ale cardiomiocitelor nesclerozate.

Se tulbură aparatul reglator al cordului. Epuizarea progresivă a rezervelor compensatorii conduce la apariţia insuficienţei cardiace cronice şi *insuficienţei circulaţiei sanguine.*

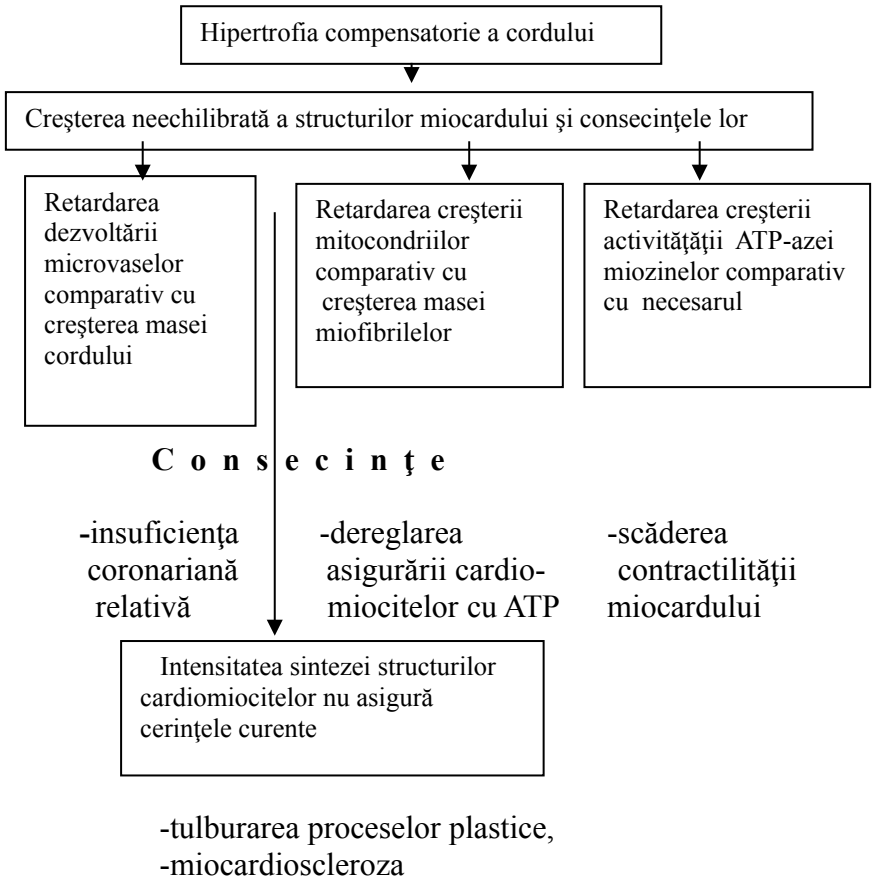

Hipertrofia compensatorie a cordului
Creşterea neechilibrată a structurilor miocardului şi consecinţele lor
Retardarea dezvoltării microvaselor comparativ cu creşterea masei cordului
Retardarea creşterii mitocondriilor comparativ cu creşterea masei miofibrilelor
Retardarea creşterii activităţăţii ATP-azei miozinelor comparativ cu necesarul
C o n s e c i n ţ e
-insuficienţa coronariană relativă
-dereglarea asigurării cardio-miocitelor cu ATP
-scăderea contractilităţii miocardului
Intensitatea sintezei structurilor cardiomiocitelor nu asigură cerinţele curente
-tulburarea proceselor plastice,
-miocardioscleroza

Fig.33.3 Mecanismele de bază ale decompensării inimii hipertrofiate

Mecanisme extracardiace de compensare (periferice)

În cazul în care mecanismele de compensare cardiace sunt depăşite şi nu pot să asigure menţinerea debituluii cardiac, sunt utilizate mecanisme de compensare extracardiace.

Redistribuirea debitului cardiac şi centralizarea circulaţiei.

În insuficienţa cardiacă debitul cardiac şi presiunea arterială scade, ceea ce prin intermediul baroreceptorilor stimulează activitatea simpatică. Deoarece vasele ce alimentează muşchii, viscerele, pielea posedă o inervaţie simpatică bogată, cu abundenţă de α_1-adrenoreceptori, stimularea simpatică antrenează constricţia vaselor acestor teritorii şi redistribuirea debitului cardiac cu irigarea preferenţială a organelor de importanţă vitală dotate predominant cu β-adrenoreceptori (creier, inimă). Fluxul sanguin crescut în organele vitale asigură cerinţele lor metabolice în aceste condiţii.

Creşterea desaturării hemoglobinei cu oxigen. Ca urmare a scăderii debitului cardiac se produc tulburări circulatorii cu instalarea hipoxiei de tip circulator. Carenţa de oxigen în ţesuturi conduce la tulburări metabolice şi creşteea concentraţiei H^+, ceea ce majorează disocierea oxihemoglobinei şi utilizarea mai eficace în ţesuturi a oxigenului disponibil.

Hiperventilaţia pulmonară. Ca urmare a insuficienţei cardiace în organism se produce hipoxie de tip circulator, având ca consecinţă creşterea concentraţiei CO_2 şi ionilor de hidrogen. Aceşti factori stimulează direct şi în mod reflex centrul respirator cu efect de hiperventilaţie pulmonară. Astfel este asigurată restabilirea echlibrului dintre nivelul metabolismului şi aportul de oxigen.

*Constricţia arteriolelor pulmonare***.** Acest mecanism se include în insuficienţa ventriculară stânga, şi este unul din mecanismele principale orientate spre preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar în astfel de situaţii. Ca urmare a creşterii presiunii în atriul stâng şi venele pulmonare are loc stimularea baroreceptorilor de la aceste nivele şi generarea reflexelor vasoconctrictorii, adresate arteriolelor pulmonare. Ca urmare a constricţiei reflexe a arteriolelor pulmonare, cantitatea de sânge ce vine spre inima stângă scade – scade presarcina inimii funcţional slăbită (reflexul Ф. Китаев). Astfel inima cu rezerve funcţionale reduse se isprăveşte cu sarcina fiziologică. Însă acest reflex majorează presiunea în artera pulmonară şi astfel provoacă o suprasolicitare a ventriculului drept.

Intensificarea eritropoiezei prezintă unul din mecanismele compensatorii periferice de utilizare tardivă. Hipoxia ţesuturilor în insuficienţa cardiacă creşte sinteza de eritropoietine (80-90 % de eritropoietine se elaboraează în rinichi), iar aceştea la rândul lor cresc producerea de eritrocite. În consecinţă, capacitanţa oxigenică a sângelui creşte, conţinutul de oxigen în sângele arterial creşte,

asigurînd compensarea hipoxiei circulatorii. Însă şi acest mecanism este numai relativ util. Cu creşterea numărului de eritrocite creşte şi hematocritul şi vâscozitatea sângelui, ceea ce prezintă o supraîncărcare suplimentară a inimii.

Intensificarea eritropoiezei şi repunerea în circulaţie a eritrocitelor depozitate, la rând cu retenţia hidrosalină, prezintă factorii de bază ce conduc la creşterea volumului sângelui curculant în insuficienţa cardiacă .

Retenţia hidrosalină este un alt mecanism extracardiac de utilizare tardivă.

Scăderea debitului cardiac în insuficienţa cardiacă este apreciată de către volumoreceptorii sistemului arterial ca o scădere a volemiei, ceea ce antrenează o serie de mecanisme, care determină retenţia de apă şi sare. Astfel la stimularea volumoreceptorilor, prin mecanisme reflexe, creşte sinteza şi eliminările de aldosteron.

La rând cu aceasta în insuficienţa cardiacă, ca urmare a hipoperfuziei rinichilor se activează sistemul juxtaglomerular renal cu descărcări crescute de renină şi creşterea formării de angiotensină II, care nemijlocit stimulează celulele din zona glomerulară a corticosuprarenalelor cu creşterea secreţiei de aldosteron. Sub influienţa aldosteronului creşte reabsorbţia sodiului în canaliculii renali distali, creşterea consecutivă a presiunii osmotice a sângelui şi lichidului extracelalur. Aceasta din urmă stimulează osmoreceptorii hipotalamici, care declanşează eliminări crescute de hormon antidiuretic cu scăderea diurezei, retenţie hidrică şi creşterea volemiei. Aceasta agravează şi mai mult situaţia, deoarece volumul crescut al plasmei majorează presarcina inimii funcţional insuficiente.

Un alt macanism compensator renal de utulizare tardivă are la bază creşterea eliminărilor de *atriopeptină(factorul natriouretic atrial)*. Acest factor este elaborat de miocardul atrial ca răspuns la tahicardie şi dilatarea excesivă a atriilor. Precum reiese din denumire, acest factor sporeşte eliminările renale ale sodiului. Atriopeptina inhibă secreţia reninei şi eliminările de adiuretină, ceea ce contribue la eliminări crescute ale sodiului şi apei cu urina. Astfel cantitatea de lichid în organism se micşorează, scade presarcina şi, implicit, se ameliorează lucrul inimii.

Mecanismele compensatorii de reglare neuroendocrină

Reglarea neuroendocrină asigură desfăşurareaa coordonarea tuturor mecanismelor compensatorii, atât cardiace, cât şi extracardiace. Activarea neuroendocrină are loc ca urmare a modificărilor hemodinamice, în special, modificările de presiune în diferite sectoare ale sistemului circulator (creşterea presiunii în atrii, venele cave, venele pulmonare, receptate de baroreceptori); modificări metabolice, survenite secundar tulburărilor circulatorii, detectate de chemoreceptori etc. Aşa de exemplu stimularea baroreceptorilor vasculari şi a chemoreceptorilor (stimulaţi de hipoxia tisulară) declanşează activarea simpatică. Ca urmare a stimulării simpatice se produc următoarele efecte: tahicardia, creşterea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare a cordului, vasoconstricţie periferică şi redistribuirea debitului cardiac cu irigaţie preferenţială a organelor de importanţă vitală, stimularea secreţiei de renină etc).

Activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron are loc ca urmare a stimulării barorecptorilor, scăderii concentraţiei ionilor de sodiu la nivelul *macula densa*, activării simpatice.

33.1.5.Factorii patogenetici de bază ale insuficienţei cardiace

Insuficienţa cardiacă, apărută *primar* în urma leziunilor nemijlocite ale miocardullui se caracterizează prin micşorarea tensiunii, pe care o dezvoltă miocardul, scăderea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare. Insuficienţa cardiaca, apărută *secundar* suprasolicitărilor funcţionale ale miocardului se produce consecutiv cardiosclerozei, şi în în cele din urmă la fel prin scăderea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare a miocardului.

Deci scăderea forţei şi vitezei de contracţie şi relaxare a miocardului prezintă o consecinţă a insuficienţei cardiace indiferent de factorii care o provoacă. Acest fenomen oferă posibilitatea de a formula următoarea concluzie: în pofida diversităţii cauzelor şi unor particularităţi ale etapelor iniţiale ale patogeniei insuficienţei cardiace, mecanismele finale ale ei – la nivel celular şi molecular - sunt identice. Printre ele, ca mecanisme de bază, se menţionează:

1)tulburările aprovizionării (asigurării) cu energie a cardiomiocitelor

2)alterarea aparatului membranar şi a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor

3)dezechilibrarea hidroelectrolitică în cardiomiocite

4)tulburarea reglării neuroumorale a funcţiei cordului.

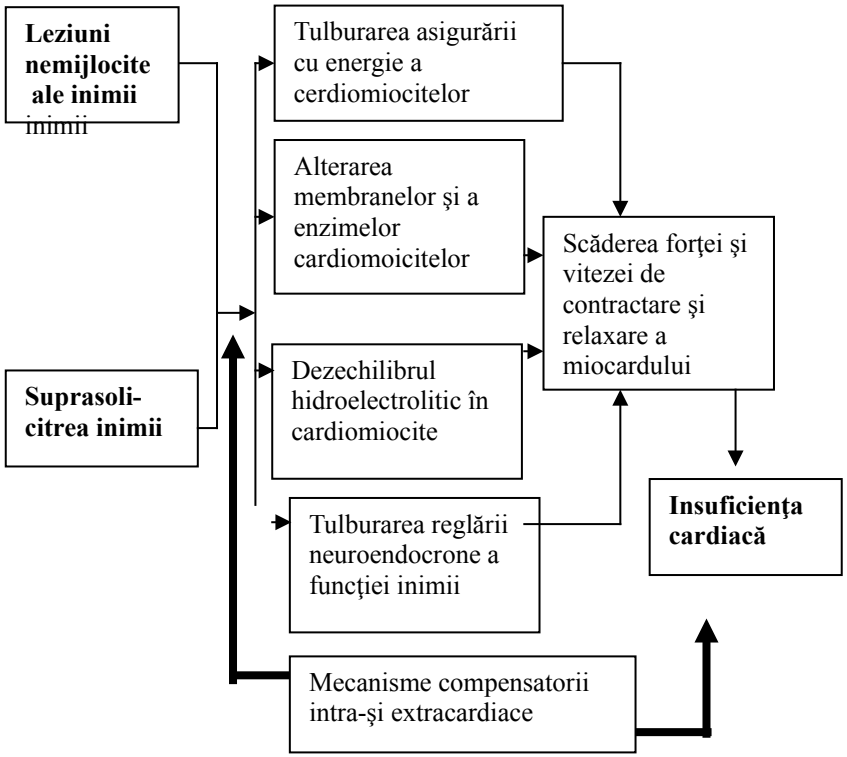

Leziuni nemijlocite ale inimii
inimii
Tulburarea asigurării cu energie a cerdiomiocitelor
Alterarea membranelor şi a enzimelor cardiomoicitelor
Scăderea forţei şi vitezei de contractare şi relaxare a miocardului
Suprasoli-citrea inimii
Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite
Insuficienţa cardiacă
Tulburarea reglării neuroendocrone a funcţiei inimii
Mecanisme compensatorii intra-şi extracardiace

Fig.33.4 **Verigile principale ale patogeniei insuficienţei cardiace.**

1.5.1 Tulburarea aprovizionări cu energie a cardiomiocitelor

Dereglările aprovizionării cu energie a proceselor de bază ce au loc la nivelul cardiomiocitelor (în special a proceselor de contractţie şi relaxare) se produc consecutiv alterărilor mecanismelor de resinteză a ATP, transportului energiei spre structurile efectoare ale cardiomiocitelor, şi utilizării energiei compuşilor macroergici fosfaţi în aceste strusturi. Reducerea sintezei ATP în fond se produce ca urmare a inhibiţiei proceselor de oxidare aerobă a substratelor. Acest fenomen are loc din cauza că la acţiunea majorităţii factorilor patogeni, mai întâi de toate şi într-o măsură mai mare sunt alterate mitocondriile.

În normă, în condiţii aerobiotice, sursa principală de energie pentru miocard o constitue acizii graşi superiori (AGS). Aşa de exemplu, la oxidarea unei molecule de acid palmitic, care conţine 16 atomi de carbon se formrează 130(!) molecule de ATP.

Ca urmare a alterării miocardului, sau la suprasolicitări îndelungate ale lui, oxidarea AGS în mitocondrii se tulbură şi sinteza de ATP scade. Sursa principală de ATP în aceste condiţii devine calea glicolitică (anaerobă) de scindare a glucozei, eficacitatea căreea este aproximativ de 18 ori mai joasă, comparativ cu oxidarea ei mitocondrială şi nu poate compensa deficitul compuşilor macroergici fosfaţi.

Totodată au fost semnalate dovezi, conform căror, insuficienţa cardiacă poate să se dezvolte şi în cazurile, în care nivelul de ATP este normal, sau acest nivel scade neesenţial. Aceasta are loc din cauza că *se dereglează sistemul de transport al energiei* din locul de producere a ei spre structurile efectoare, utilizătoare de energie, în special spre miofibrile şi reticulul sarcoplasmatic

Transportul energiei spre structurile efectoare este asigurat de către sistemul de transport cu ajutorul creatinfosfatului cu concursul enzimelor:

1)ATP-ADP-translocazei (care realizează transportul energiei ATP din matricea mitocondriilor prin membrana internă a lor) şi

2)creatinfosfatkinazei mitoicondriale, localizată la nivelul suprafeţei exterioare a membranei interne a mitocondriilor (care asigură transportul legăturilir fosfomacroergice spre creatin cu formarea creatinfosfatului). Ulterior creatinfosfatul trece în citosol.

Prezenţa creatinfosfatkinazei în miofibrile şi alte structuri efectoare, asigură utilizarea efectivă a creatinfosfatului pentru menţinerea concentraţiei necesare de ATP

Sistemul de transport al energiei în cardiomiocite se alterează esenţial de către factorii lezionali, ce determină dezvoltarea insufucienţei cardiace. La acţiunea factorilor patogeni, ce provoacă insuficienţa cardiacă, în cardiomiocite

mai întâi şi într-o mai mare măsură scade nivelul creatinfosfatului, şi apoi, într-o măsură mai mică şi a ATP. În afară de aceasta, dezvoltarea insuficienţei cardiace este însoţită de pierderi masive a creatinfosfatkinazei cardiomiocitelor. O dovadă a acestui fenomen este creşterea activităţii izoenzimei cardiace a acestui ferment în serul sanguin. Luând în consideraţie că circa 90% din cantitatea totală de energie este utilizată în reacţiile ce asigură procesul contractil (circa 70 % se utilizează la contracţia miocardului, 15% - pentru transportul ionilor de calciu în reticulul sarcoplasmatic şi schimbul cationilor în mitocondrii, 5% - pentru transferul activ al ionilor de sodiu prin sarcolemă), alterarea mecanismelor de asigurare cu ATP a aparatului efector al cardiomiocitelor, contribuie la scădarea rapidă şi marcată a proprietăţilor contractile ale miocardului.

Insuficienţa cardiacă ca rezultat al dereglărilor aprovizionării cu energie a miocardului poate să se dezvolte şi în condiţiile, în care producerea şi transportul de energie sunt suficiente. Aceasta poate avea loc ca urmare a alterării *mecanismelor enzimatice de utilizare a energiei* la nivelul cardiomiocitelor, în special pe seama scăderii activităţii ATP-azelor. Aceasta mai întâi interesează ATP-aza miozinei, ATP-aza K^+-Na^+ -dependentă din sarcolemă, ATP-aza Mg^{2+} - dependentă ale "pompei de calciu " a reticulului sarcoplasmatic. Ca urmare, energia ATP nu poate fi utilizată de către aparatul efector al cardiomiocitelor.

Aşa dar, tulburarea asigurării cu energie a cardiomiocitelor la etapele de producere, transport şi utilizare a ei poate fi atât un moment declanşator al scăderii funcţiei contractile a miocardului, precum şi un factor esenţial, ce agraveaza depresiunea contractilităţii.

33.1.5.2 Alterarea aparatului membranar şi a sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor

Mecanismele principale de alterare ale membranelor şi enzimelor cardiomiocitelor sunt următoarele:

1) Intensificarea excesivă a proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor membranare cu formarea de radicali liberi şi acţiunea cardiotoxică a produselor, rezultate din acest proces. Factorii principali ce contibuie la intensificarea reacţiilor de peroxidare a lipidelor în miocard sunt:

creşterea în miocard a conţinutului de factori preoxidanţi (produselor hidrolizei ATP, catecolaminelor, formelor reduse a metaboliţilor şi coenzimelor, metalelor cu valenţă variabilă, în special a fierului mioglobinic);

b) scăderea activităţii şi / sau a conţinutului factorilor de protecţie antioxidantă a cardiomiocitelor atât de origine enzimatică cât şi neenzimatică (catalazei, glutationperoxidazei, superoxiddismutazei, tocoferolului, compuşilor seleniului, acidului ascorbic etc);

c) excesul de substrat al oxidării peroxidice cu radicali liberi (acizilor graşi superiori, fosfolipidelor, aminoacizilor).

2) Activarea excesivă a hidrolazelor cardiomiocitelor ca urmare a:

acumulării în ele a ionilor de hidrogen (ionii de hidrogen contribuie la eliberarea şi activarea hidrolazelor lizozomale);

acumulării ionilor de calciu (Ca^{2+} activează lipazele, fosfolipazele, proteazele libere şi cele fixate pe membrană);

excesului de catecolamine, acizilor graşi superiori, produselor, rezultate din oxidarea peroxidică cu radicali liberi, care activează fosfolipazele.

3) Acţiunea detergentă a produselor, rezultate din oxidărea peroxidică cu radicali liberi şi hidrolizei lipidelor. Produsele rezultate din aceste reacţii se incorporează în membrane, provocând în ele modificări conformaţionale şi contribuie la "expulzarea" din membrană atât a proteinelor integrale cât şi celor periferice ("deproteinizarea" membranelor), lipidelor ("delipidizarea" membranelor), la fel şi la formarea canalelor-clasterelor de permeabilitate transmembranară.

4) inhibiţia proceselor de resinteză a moleculelor proteice şi lipidice membranare denaturate, precum şi sinteza lor *de novo*.

5) Modificarea conformaţiei moleculelor proteice şi lipidice, care se produc consecutiv deficitului aprovizionării cu energie a cardiomiocitelor

6)Extinderea excesivă şi microalterarea sarcolemei şi a membranelor organitelor miocardiocitelor, care se produce ca urmare a creşterii presiunii oncotice şi osmotice intracelulare, determinată de excesul cationilor hidrofili (Na^+ Ca^{2+}) , compuşilor organici (lactatului, piruvatului, glucozei, adenilnucleotidelor etc).

În ansamblu, alterarea membranelor şi enzimelor de către factorii indicaţi prezintă veriga principală, deseori – iniţială a patogeniei insuficienţei cardiace. Modificările fizico-chimice şi conformaţionale ale moleculelor proteice (structurale şi enzimatice), lipidice, fosfolipidice şi lipoproteice determină tulburări esenţiale, deseori ireversibile, ale structurii şi funcţiei membranelor şi enzimelor, inclusiv, a mitocondriilor, reticulului sarcoplasmatic, miofibrilelor, sarcolemei şi altor structuri ce asigură realizarea funcţiei contractile a inimii.

33.1.5.3. Dezechilibrul hidroelectrolitic în cardiomiocite

Dezechlibrul ionic se caracterizează prin tulburarea raportului dintre unii ioni în hialoplasmă şi organitele celulare (mitocondrii, reticulul carcoplasmatic, miofibrile), în hialoplasmă ca atare, şi în sectoarele de pe ambele păţi ale sarcolemei cardiomiocitelor.

Diferiţi factori, care provoacă insuficienţa cardiacă, tulbură aprovizionarea cu energie şi alterează membrana cardiomiocitelor. Ca urmare, permeabilitatea membranară pentru diferiţi ioni se modifică esenţial. Totodată se modifică şi activitatea enzimelor ce asigură transportul transmembranar al cationilor. Ca rezultat se tulbură echilibrul şi concentraţia ionilor. În special aceasta se referă la transportul ionilor de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, adică anume a acelor ioni, care, în fond, determină realizarea a astfel de procese cum ar fi excitarea, cuplarea electrochimică, contractarea şi relaxarea miocardului.

În insuficienţa cardiacă scade activitatea ATP-azei K^+-Na^+ -dependente, ceea ce conduce la pierderea din hialoplasmă a ionilor de potasiu şi acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu . Creşterea concentraţiei intracelulare de Na^+ determină reţinerea în mioplasmă a Ca^{2+}. Acest fenomen se datoreşte tulburării funcţionării mecanismului schimburilor ionice a sodiului şi calciului. Acest mecanism asigură schimbul a doi ioni de sodiu, care intră în celulă, pe un ion de calciu, care iese din celulă şi se realizează graţie existenţei unui cărăuş transmembranar comun pentru ionii de Na^+ şi Ca^{2+}. Creşterea concentraţiei sodiului intracelular, care concurează cu calciu pentru naveta comună, împiedică ieşirea Ca^{2+}, contribuind astfel la acumularea ionilor de Ca^{2+} în celulă. Mai mult chiar, în variantele principale ale insuficienţei cardiace creşterea conţinutului de calciu intracelular este facilitată şi de alţi factori: creşterea permeabilităţii sarcolemei, care în normă împiedică influxul în celulă a ionilor de Ca^{2+} după gradientul de concentraţie ; diminuarea activităţii pompei de calciu în reticulul sarcoplasmatic, care acumulează Ca^{2+}; diminuarea capacităţii mecanismelor energodependente, responsabile pentru înlăturarea Ca^{2+} din sarcolemă. (Vezi şi cap. *Leziuni celulare)*

Acumularea excesivă a Ca^{2+} în hialoplasmă, la rândul său, are câteva consecinţe importante:

se tulbură relaxarea miofibrilelor, ce se manifestă prin creşterea presiunii enddiastolice sau chiar stop cardiac în sistolă (contractura ireversibilă a miocardului) ;

creşte captarea de către mitocondrii a ionilor de Ca^{2+} , având ca consecinţă decuplarea fosforilării oxidative şi scăderea conţinutului de ATP, ceea ce şi mai mult agravează alterările determinate de deficitul energetic. În condiţiile deficitului de energie se intensifică glicoliza şi ca urmare are loc acumularea ionilor de hidrogen. Excesul de protoni nu numai expulzează Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic, dar şi concurează cu Ca^{2+} pentru situsurile de fixare cu protamina. Toate acestea determină o scădere considerabilă a funcţiei contractile a inimii;

activează proteazele şi lipazele Ca^{2+} -dependente, care, cum a fost menţionat, agravează alterarea aparatului membranar şi al sistemelor enzimatice ale cardiomiocitelor.

Acumularea în cardiomiocite a ionilor de sodiu şi calciu contribuie la hiperhidratarea hialoplasmei şi organitelor cardiomiocitelor. În consecinţă are loc destinderea excesivă a membranelor, înrăutăţirea aprovizionării celulelor cu energie (în legătură cu intumiscenţa mitocondriilor, ruperea membranelor lor dereglărilor suplimentare ale mecanismelor de transport şi utilizare a ATP), ceea ce sporeşte şi mai mult alterarea membranelor.

În rezultatul hiperhidratării creşte volumul celulelor şi a organitelor intracelulare.

33.1.5.4.Tulburarea reglării neuroumorale a funcţiei cordului

Influienţele reglatoare nervoase şi umorale în mare măsură modifică procesele ce au loc în celulele miocardului. În situaţii fiziologice ele asigură

mobilizarea şi realizarea reacţiilor adaptative, ajustarea imediată şi tardivă a funcţiei cordului la nevoile organismului.

În cadrul insuficienţei cardiace, în formarea atât a reacţiilor adaptative cât şi celor patologice, un rol primordial se atribuie mecanismelor influienţelor nervoase asupra cordului (simpatice şi parasimpatice)

Dezvoltarea insuficienţei cardiace se caracterizează prin scăderea concentraţiei neuromediatorului sistemului nervos simpatic (noradrenalinei) în ţesuturile inimii. Aceasta este determinată, în special, de doi factori: în primul rând, scade sinteza noradrenalinei în neuronii sistemului nervos simpatic (în normă circa 80% noradrenalină, care se găseşte în miocard, se sintetizează în neuronii sistemului nervos simpatic), în rândul al doilea - se tulbură recaptarea de către terminaţiunile nervoase a noradrenalinei din fisura sinaptică.

Una din cauzele fundamentale ale reprimării biosintezei neuromediatorului este scăderea activităţii tirozinhidroxilazei, enzimei, implicate în procesul de conversie a tirozinei şi biosintezei catecolaminelor. Diminuarea recaptării neuromediatorului de către terminaţiunile axonilor sistemului nervos simpatic se datoreşte, în special, deficitului de ATP (procesul recaptării neuromediatorului este energodependent), perturbărilor biochimice în miocard (acidoză, creşterea conţinutului de potasiu extracelular), precum şi consecinţa alterării membranelor terminaţiunilor nervoase ale neuronilor simpatici. Insuficienţa cardiacă este însoţită şi de diminuarea efectelor cardiace, mediate de noradrenalină, ceea ce denotă scăderea proprietăţilor adrenreactive ale inimii.

Una din consecinţele principale ce rezuiltă din diminuarea eficacităţii influienţelor simpatice asupra miocardului este micşorarea gradului flexibilităţii şi eficienţei reglării inimii. Aceasta se manifestă, mai intâi de toate, prin scăderea performanţelor cardiace în diferite reacţii adaptative, în special, în situaţii extremale.

Conţinutul de acetilcolină – neuromediadorului sistemului nervos parasimpatic, precum şi proprietăţile colinreactive ale inimii, în diferite etape de dezvoltare a insuficienţei cardiace, nu diferă esenţial de cele normale, sau cresc nesemnificativ.

Consecinţele insuficienţei cardiace.

În cazul diminuării contractilităţii ventriculului stâng (insuficienţa cardiacă stângă) creşte presiunea de umplere în ventriculul stâng ceea ce va conduce la creşterea retrogradă a presiunii în atriul stâng, venele pulmonare şi staza pulmonară. Ca urmare a stazei pulmonare poate apărea congestia pulmonară, iar în cazuri grave - edem pulmonar. Ca rezultat al congestiei pulmonare se produc tulburări ale difuziei gazelor la nivelul alveolelor (se lungeşte calea pentru difuzia gazelor) cu instalarea hipoxemiei şi hipoxiei.

Ca urmare a insuficienţei cardiace şi diminuării debitului sistolic scade debitul cardiac (minut-volumul) şi se instalează *insuficienţa circulatorie* şi în consecinţă - hipoxia circulatorie. Hipoxia la rândul său antrenează un şir de reacţii compensatorii, orientate spre asigurarea organismului cu oxigen: creşte volumul sângelui circulant (pe seama intensificării eritropoiezei şi repunerii în circulaţie a eritrocitelor depozitate), se produce constricţia vaselor periferice şi redistribuirea debitului cardiac cu irigarea preferenţială a organelor de importanţa vitală, dispneea etc.

Scăderea debitului cardiac poate duce la insuficienţa funcţională a unor organe (rinichi, ficat, creier).

În cazul deficitului contractil al ventriculului drept (insuficienţa cardiacă dreaptă) creşte presiunea de umplere a ventriculului drept ceea ce v-a conduce la creşterea retrogradă a presiunii în atriul drept, venele cave şi staza venoasă în marea circulaţie – ficat, alte organe ale cavităţii abdominale, membrele inferioare.

Insuficienţa ventriculară dreapta survine, de regulă, secundar unor afecţiuni ce produc creşterea rezistenţei periferice în mica circulaţie (emfizem pulmonar, pneumoscleroză etc).

Consecutiv stazei venoase în ficat se produce hipoxie hepatică şi proliferarea reactivă a ţesutului conjunctiv cu evoluţie spre ciroză hepatica. La rândul său ciroza hepatică va conduce la hipertensiune portală şi staza venoasă în sistemul portal, inclusiv în intestinul subţire, având ca consecinţă malabsorbţia intestinală.

Staza venoasă în ficat se asociază cu tulburări funcţionale ale ficatului (se tulbură metabolismul glucidic, proteic, lipidic, pigmenţilor biliari, funcţia de barieră a ficatului).

Staza venoasă în membrele inferioare prezintă unul din factorii primordiali,

implicaţi în producerea edemelor cardiace (vezi cap.“Edemele cardiace “) .

3.2. Procese patologice în endocard. Dereglarea hemodinamicii intrcardiace.

Dereglările hemodinamicii intracardiace se produc în valvulopatii congenitale sau dobândite (vicii cardiace dobândite, defecte septale ventriculare şi atriale, persistenţa canalului arterial, persistenţa foramen ovale şi altor cardiopatii congenitale).

Etiologie generală. Leziunile aparatului valvular al inimii apar de cele mai multe ori ca urmare a proceselor inflamatorii ale endocardului. În urma fenomenelor inflamatorii, mobilitatea valvelor scade, are loc proliferarea ţesutului conjunctiv, care duce la organizarea procesului inflamator, sclerozarea şi insuficienţa valvelor, sau la simfiza marginilor acestora şi stenozarea consecutivă a orificiilor

Leziunile valvulare prezintă uneori un caracter distrofic, de exemplu în alterări ateroscleroase a lor.

În unele cazuri insuficienţa valvelor se produce ca urmare a lărgirii excesive a inelului atrioventricular (de ex., la dilataţia excesivă a ventriculilor), prin afectarea muşchilor papilari, prin afectarea cordajelor tendinoase.

Cardiopatiile congenitale în majoritatea cazurilor sunt rezultatul tulburării embriogenezei sub influienţa factorilor nocivi de mediu.

De cele mai multe ori sunt afectate valvele inimii stângi. Leziunile valvelor inimii drepte se constată mult mai rar.

33.2.1 Insuficienţa mitrală

Insuficienţa mitrală prezintă regurgitarea sângelui în timpul sistolei din ventriculul stâng în atriul stâng. Aceasta este cea mai frecventă patologie a aparatului valvular al inimii şi provoacă tulburarea circulaţiei sanguine.

În insuficienţa mitrală în timpul sistolei ventriculare o parte de sânge din ventriculul stâng refluieză în atriul stâng. Deoarece reîntoarcerea venoasă aste normală, cantitatea de sânge care se acumulează în atriul stâng este mai mare (sângele venit din venele pulmonare + fracţia de sânge suplimentară, refluiată din ventriculul stâng). Volumul crescut de sânge în atriul stâng conduce la dilataţia lui şi creşterea forţei de contracţie. În timpul diastolei ulterioare în ventriculul stâng pătrunde un volum mai mare de sânge. Se produce o suprasolicitare prin volum a ventriculului stâng, dilataţia lui tonogenă cu includerea mecanismului Frank-Starling de compensare. În timpul sistolei ulterioare a ventriculului stâng, datorită mobilizării mecanismului Frank-Starling, o cantitate mai mare de sânge este preluată şi ejectată (o parte refluiează în atriul stâng, iar o fracţie mai mare în aortă), astfel realizându-se compensarea.

În insuficienţa mitrală în urma regurgitării sângelui în atriul stâng scade atât tensiunea endsistolică în ventriculului stâng, cât şi raza acestuia. Conform legii Laplace tensiunea parietală miocardică este produsul dintre presiunea intraventriculară şi raza ventriculului. Deci tensiunea parietală a ventriculului stâng în insuficienţa mitrală scade, scade şi cantitatea de energie necesară pentru susţinerea tensiunii parietale, ceea ce permite ca o mai mare parte din energia contractilă să fie cheltuită pentru scurtarea fibrelor miocardice. Datorită reducerii tensiunii parietale a ventriculului stâng, consumul de oxigen este minimal. Astfel reducerea tensiunii parietale a venriculuiui stâng permite acestuia o susţinere îndelungată a debitului cardiac şi compensarea perfectă a echilibrului hemodinamic

Suprasolicitarea de lungă durată a ventriculului stâng şi atriului stâng contribuie la hipertrofia compensatorie a lor. Ulterior ce produce cardioscleroza şi epuizarea ventriculului stâng şi insuficeinţa cardiacă stângă. Tulburările indicilor hemodinamici sunt similare celor din insuficienţa cardiacă survenită la suprasolicitarea inimii prin volum.

Creşterea volumului de sânge în atriul stâng, are ca consecinţă creşterea presiunii în atriul stâng, care se transmite retrograd în venele pulmonare. Ca urmare a creşterii presiunii în venele pulmonare se produce congestia pulmonară, iar în cazurile în care presiunea în venele pulmonare depăşeşte presiunea coloidoosmotică (mai mult de 25 mm Hg) lichidul extravazează, formând edem pulmonar.

Unul din mecanismele principale, orientate spre preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar în astfel de situaţii, este constricţia reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Китаев). Datorită acestei vasoconstricţii reîntoarcerea venoasă spre inima stângă se micşorează, astfel ventriculul stâng, funcţional slăbit, reuşeşte să se isprăvească cu sarcina fiziologică, ceea ce

contribuie la micşorarea presiunii în venele pulmonare şi reducerea pericolului dezvoltării edemului pulmonar.

Creşterea presiunii în venele pulmonare, la rând cu spasmul arteriolelor pulmonare, opune o rezistenţă suplimentară circulaţiei în arborele trunchiului pulmonar, din care cauză se produce o suprasolicitare prin rezistenţă a ventriculului drept. Suprasolicitarea funcţională de lungă durată a ventriculului drept are ca consecinţă hipertrofia acestuia. Deoarece rezervele funcţionale ale ventriculului drept sunt mult mai reduse comparativ cu cel stâng, ventruculul drept cedează foarte curând, contribuind astfel la dezvoltarea insuficienţei cardiace globale şi la tulburări hemodinamice dramatice.

33.2.2 Stenoza mitrală .

Prezintă leziuni ale valvelor mitrale, în care se produce un obstacol la trecerea liberă a sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng.

În majoritatea cazurilor se produce ca urmare a proceselor inflamatorii la nivelul valvelor bicuspidale şi deseori este asociată cu insuficienţa mitrală. Ca urmare a procesului inflamator are loc sudura comisurilor valvulare şi strâmtorarea orificiului mitral.

Stenoza mitrală produce un obstacol în trecerea sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng. Astfel are loc o suprasolicitare prin rezistenţă a atriului stâng cu includerea mecanismului homeometric de compensare. Hiperfuncţia compensatorie a atriului stâng antrenează hipertrofia compensatorie a lui. În stenozele moderate, datorită hipertrofiei, atriul stâng reuşeşte să învingă rezistenţa opusă şi umplerea diastolică a ventriculului stâng este normală. Mai târziu însă, se dezvoltă insuficienţa atriului stâng, presiunea diastolică în atriul stâng creşte şi se produce dilataţia lui. Ca urmare a creşterii presiunii în atriul stâng conduce consecutiv la creşterea presiunii în venele şi capilarele pulmonare, vasoconctricţia reflexă a arteriolelor pulmonare (Reflexul Китаев), hipertensiune arterială pulmonară. Hipertensiunea arterială pulmonară opune rezistenţă ventriculului drept – fenomen care impune hiperdinamia ventriculului drept şi, ulterior, hipertrofia şi dilatarea cavităţii lui. În cele din urmă poate surveni insuficienţa ventriculului drept cu instalarea insuficienţei cardiace globale.

În stenoze mitrale severe volumul de sânge propulsat în ventriculul stâng scade, din care cauză umplerea diastolică, deci şi extinderea miofibrilelor ventriculului stâng sunt insuficiente. În astfel de condiţii mecanismul Frank-Starling este compromis şi forţa contracţiilor cardiace scade. Volumul bătaie scade şi implicit scade şi debitul cardiac, ceea ce determină scăderea tensiunii arteriale sistemice şi tulburări circulatorii în astfel de patologii. Totodată, după cum a fost menţionat, suprasolicitarea prin rezistenţă a ventriculului drept, în cele din urmă determină epuizarea funcţională a acestuia, şi instalarea insuficienţei cardiace globale

33.2.3 Insuficienţa aortică.

Prezintă închiderea incompletă a orificiului aortic.Ca urmare a închiderii incomplete a orificiului aortic, în timpul diastolei are loc regurgitarea sângelui din aortă în ventriculul stâng.

Volumul sângelui regurgitat din aortă în ventriculul stâng în timpul diastolei este determinată de următorii factorii :

mărimea orificiului, prin care se produce regurgitarea;

rezistenţa vasculară periferică şi presiunea diastolică în aortă (rezistenţa crescută majorează regurgitarea, iar cea scăzută diminuează regutgitarea);

frecvenţa cardiacă (în bradicardie timpul diastolei creşte, deci creşte şi volumul de sânge regurgitat în acest timp, în tahicardie volumul sângelui regurgitat scade prin reducerea timpului diastolei;

proprietăţile diastolice ale ventriculului stâng (în insuficienţa aortică cronică ventriculul se dilată treptat şi se hipertrofiază, complianţa diastolică creşte, ceea ce permite acceptarea unui volum crescut fără creşterea presiunii diastolice; în insuficienţa aortică acută ventriculul stâng, în lipsa hipertrofiei şi dilataţiei, va primi un volum de sânge mai mic).

În insuficienţa aortică ventriculul stâng în fiecare diastolă primeşte nu numai sângele din atriul stâng, ci şi din aortă. În consecinţă creşte umplarea diastolică a ventriculului stâng, survine dilatarea lui tonogenă şi suprasolicitarea prin volum. În astfel de situaţii se include mecanismul heterometric de compensare, hiperfuncţia şi ca rezultat, hipertrofia compensatorie ceea ce face posibilă menţinerea echilibrului hemodinamic.

Hipertrofia cordului conduce succesiv la dezvoltarea cardiosclerozei cu reducerea ejecţiei sistolice, micşorarea volumului bătaie, creşterea volumul restant (endsistolic). Aceasta conduce la dilatarea miogenă a ventriculului stâng

cu scăderea considerabilă a performanţelor sale. Se dezvoltă insuficienţa circulatorie ca urmare a insuficienţei cardiace stânga.

În insuficienţa aortică consecutiv scăderii presiunii diastolice în porţiunea iniţială a aortei are loc scăderea fluxului coronarian, ischemia miocardică, contribuind astfel la producerea insuficienţei cardiace şi a insuficienţei circulatorii.

Dilatarea excesivă a ventriculului stâng şi a orificiului mitral conduce la apariţia insuficienţei mitrale relative cu toate consecinţele specifice.

33.2.4 Stenoza aortică .

Prezintă un obstacol în calea ejecţiei sângelui din ventriculul stâng în aortă. Graţie creşterii rezistenţei opuse ejecţiei se produce suprasolicitarea ventriculului stâng prin rezistenţă cu includerea mecanismului homeometric de compensare. Presiunea intraventriculară şi tensiunea parietală a ventriculului stâng cresc. Durata perioadei de ejecţie creşte, iar viteza contracţiei şi a ejecţiei se măresc. Hiperfuncţia compensatorie predominant homeometrică antrenează hipertrofia compensatorie a cordului. Cordul hipertrofiat dezvoltă o forţă de contracţie mai mare, ceea ce face posibilă învingerea rezistenţei şi menţinerea debitului normal prin orificiul stenozat, preîntâmpinând, astfel, dezvoltărea insuficienţei circulatorii un timp îndelungat.

În faza finală a hipertrofii în miocard se crează condiţii ce determină dezvoltarea cardiosclerozei. Ca rezultat funcţia sistolică scade şi se dezvoltă insuficienţa ventriculară stânga. În urma scăderii ejecţiei sistolice scade debitul cardiac ceea ce determină scăderea presiunii arteriale. Irigaţia cu sânge a diferitor organe este compromisă ceea ce determină tulburări funcţionale ale encefalului, rinichilor, ficatului etc. Scăderea apreciabilă a presiunii în aortă determină reducerea fluxului coronarian şi ischemia miocardului, ceea ce clinic se poate manifesta prin episoade de stenocardie.

În rezultatul însuficienţei contractile ale ventriculului stâng creşte volumul sângelui restant, ceea ce va conduce la creşterea presiunii şi volumului enddiastolic şi dilatarea lui. Aceasta determină creşterea retrogradă a presiunii în atriul stâng şi în venele pulmonare. Ulterior creşte şi presiunea în artera pulmonară. Aceasta din urmă determină hiperfuncţia şi hipertrofia ventriculului drept, care fiind mult mai slab ca ventriculul stâng, repede cedează, favorizând dezvoltarea insuficienţei cardiace globale.

33.2.5 Insuficienţa tricuspidiană

Prezintă închiderea incompletă a valvei tricuspide în timpul sistolei ventriculului drept, ceea ce permite trecerea sângelui din ventriculul drept în atriul drept

Ca urmare a insuficienţei tricuspidiane în timpul sistolei o parte de sânge refluiează din ventriculul drept în atriul drept. Umplerea diastolică a atriului drept va creşte (sângele venit din venele cave + săngele refluiat din ventriculul drept). În diastola ulterioară se produce o supraîncărcare cu volum şi hiperfuncţia predominant heterometrică a ventriculului drept. Hiperfuncţia ventriculului drept antrenează hipertrofiea acestuia.

Rezervele funcţionale ale ventriculului drept sunt mult mai reduse comparativ cu cele a ventriculului stâng, deaceia în caz de suprasolicitări el cedează mult mai repede. Survine insuficienţa ventriculară dreaptă şi o dilataţie ventriculară suplimentară, care dilată şi mai mult inelul tricuspidian, agravând astfel insuficienţa tricuspidiană deacum existentă.

Creşterea presiunii în ventriculul şi atriul drept se reflectă retrograd în sistemul venei cave prin staza venoasă în marea circulaţie. În organe şi ţesuturi se produce hipoxie circulatorie, care la rândul său conduce la tulburări metabolice şi tulburarea funcţiei. Astfel, staza venoasă în ficat conduce la hipoxia parenchimului hepatic, procese distrofice şi proliferarea reactivă a ţesutului conjunctiv cu dezvoltarea cirozei hepatice cardiogene. Ciroza hepatică, la rândul său, determină hipertensiune portală, extravazarea şi acumularea lichidului în cavitatea peritonială – ascita.

Staza venoasă în marea circulaţie contribuie la dezvoltarea edemelor periferice.

La regurgitaţia tricuspidiană moderată volumul de sânge propulsat în artera pulmonară este suficient. În cazurile în care presiunea în circulaţia pulmonară este crescută, volumul de sânge propulsat în artera pulmonară scade simţitor şi creşte volumul de sânge regurgitat în atriul drept. Aceasta se petrece din cauza că în astfel de situaţii ventriculul drept se va goli mai uşor în atriul drept decât în artera pulmonară, având ca consecinţă tulburări hemodinamice serioase în ambele circulaţii.

3.2.6 Stenoza tricuspidiană

Stenoza tricuspidiană prezintă un obstacol în calea fluxului sanguin din atriul drept în ventriculul drept. Ca urmare are loc creşterea presiunii în atriul drept şi dilaterea acestuia. Creşterea presiunii în atriul drept se reflectă retrograd asupra venelor cave, din care cauză se produce staza venoasă în viscere cu repercusiuni serioase asupra funcţiei acestora.

Scăderea fluxului sanguin prin orificiul atrioventricular drept are ca consecinţă scăderea minutvolumului ventriculului drept deci şi a fluxului sanguin spre inima stângă. Aceasta antrenează neangajarea funcţională suficientă a compartimentelor inimii stângi şi tulburări hemodinamice serioase (scade umplerea diastolică a ventriculului drept ceea ce determină scăderea volumului bătaie şi a debitului cardiac, scăderea presiunii arteriale. Se tulbură irigarea cu sânge a viscerelor, ceea ce determină tulburări funcţionale ale acestora.

Staza venoasă în marea circulaţie determină hipoxia ţesuturilor şi tulburări metabolice în ţesuturi

33.2.7.Viciile cardiace congenitale

Genaralităţi. La făt schimbul de CO_2 şi O_2 se realizează la nivelul placentei. Plămânii nu funcţionează ca un organ specializat, din care cauză la făt circulaţia sanguină este unică – cea sistemică. De la placentă sângele prin vasele cordonului ombilical nimereşte în v. cava inferioară, atriul drept şi de aici, prin foramen ovale, o parte din sânge trece în atriul stâng, ventriculul stâng, aortă. O altă parte de sânge din atriul drept trece în ventriculul drept şi mai departe în artera pulmonară. Din artera pulmonară fracţia majoră de sânge prin canalul arterial (Batolli) trece în aortă şi doar o cantitate mică de sânge trece prin plămâni. (Sângele parvenit în atriul drept prin v.cava superioară urmează acelaşi traseu). Din aortă prin arterele ombilicale sângele nimereşte în placentă, unde se realizează schimbul de gaze.

După naştere canalul arterial şi foramen ovale se închid. Circulaţia placentară este deconectată prin separarea placentei. Astfel în perioada postnatală se instalează cele două circulaţii independente în serie.

Etiologie generală. În etiologia cardiopatiilor congenitale sunt implicaţi atât factorii de mediu cât şi cei ereditari

În majoritatea cazurilor cardiopatiile congenitale sunt rezultatul tulburării embriogenezei sub influienţa factorilor de mediu. Cea mai vulnerabilă perioadă în această privinţă sunt primele 6-8 săptămâni de sarcină. Factorii de mediu ce tulbură embriogeneza pot fi fizici (acţiunea razelor ionizante), chimici, inclusiv medicamente (citostatice, antibiotice, progesteron), intoxicaţie alcoolică la gravide, carenţa de vitamine sau microelemente, diabet zaharat la gravide, factori biologici (infecţii virale la gravide – rubeola, herpes).

În aproximativ 10% din cazuri cardiopatiile congenitale prezintă anomalii ereditare şi se produc ca rezultat al mutaţiilor genice sau anomaliilor cromozomiale. Aşa de exemplu în sindromul Down se constată defecte septale (atriale şi ventriculare), persistenţa canalului arterial, tetralogia Fallot; în sindromul Turner se constată coarctaţia aortică, defecte septale ventriculare etc. Deseori există o asociere a factorilor de mediu cu cei ereditari

Patogenie generală. În comunicările intercavitare prin foramen ovale, canalul arterial sau defectele septale se constată şunturi stânga - dreapta sau dreapta - stânga.

Direcţia unui şunt este determinată de următorii factori:

Diferenţa de presiune de o parte şi cealaltă a comunicării;

Rezistenţa opusă expulzării sângelui din cavităţile comunicante;

Mărimea comunicării.

În şunturile cu flux sanguin stânga – dreapta (şunt arterio-venos) tulburările hemodinamice sunt determinate, în special, de suprasolicitarea prin volum a ventriculului drept

(de exemplu în defecte septale atriale), a ventriculului stâng (de exemplu la persistenţa canalului arterial) sau suprasolicitarea poate fi a ambilor ventriculi (cum se constată în defectele septale ventriculare). În astfel de situaţii, consecutiv suprasolicitărilor, se produce hipertrofia compartimentelor cardiace respective cu evoluţie spre cardioscleroză şi insuficienţă cardiacă.

În şunturile cu flux sanguin dreapta stânga (şunt veno-arterial) patogenia este dominată de hipoxemie. Hipoxemia se produce din cauza că în astfel de şunturi are loc amestecarea sângelui venos cu cel arterial. Pe de altă parte hipoxemia aste determinată şi de fluxul pulmonar scăzut care se constată în astfel de şunturi. O parte din sângele venos nu trece prin plămâni şi schimbul de gaze nu se efectuează, ceea ce şi mai mult accentuează hopoxemia. Ca urmare a hipoxemiei se instalează hipoxia ţesuturilor, care determină tulburări metabolice, acidoză metabolică, dispnee, eritrocitoză absolută secundară.

Dereglările ritmului cardiac.

Dereglările de ritm sunt condiţionate de perturbarea separată sau combinată a principalelor fincţii ale inimii: automatismului, excitabilitatăţii, conductibilităţii.

Nodulul sinusal, situat în atriul drept, este pacemaker de gradul I (dominant), care în mod normal generează 60-80 impulsuri pe minut. Automatismul nodulului atrioventricular (pacemaker gr II) este de 40-60 impulsuri pe minut, iar cel al fibrelor Purkinje (pacemaker gr III) - 15-40 imp/min.

La normal impulsul generat de nodulul sinusal se transmite atriilor şi ventriculilor, producând excitaţia şi contracţia acestora şi pe parcurs descărcînd pacemakerii de gr. II şi III. Nodulul sinusal este numit pacemaker *nomotopic,* iar orice pacemaker localizat în afara nodului sinusal este numit *ectopic.* Ritmurile generate de aceşti pacemakeri sunt numite respectiv nomotopic şi ectopic. Răspândirea normală a impulsului din nodulul sinusal şi excitaţia atriilor şi ventriculilor înregistrează pe electrocardiogramă (ECG) unde P, QRS şi T obişnuite.

33.3.1. Aritmiii datorate dereglării automatismului nodulului sinusal

Tahicardia sinusală.

Tahicardia sinusală se caracterizează prin creşterea frecvenţei contracţiilor cardiace.

Cauze. Poate fi provocată de următorii factori:

1) activaţia influienţelor simpatice asupra inimii (în efort fizic, stres emoţional, hipotensiunea arterială acută, creşterea presiunii în atriul drept, hipertermie, febră etc.);

2) diminuarea influienţelor sistemului nervos parasimpatic asupra inimii (la alterarea nucleelor subcorticale, nucleelor bulbului rahidian, a căilor de conducere, a ganglionilor parasimpatici, în rezultatul scăderii proprietăţilor colinoreactive ale miocardului);

3) afectarea nodulului sinusal în procese inflamatorii, ischemie, necroză, la acţiunea directă a diferitor factori infecţioşi, toxici asupra nodulului sinusal).

Patogenie. Fenomenele electrofiziologice de bază ale tahicardiei sinusale sunt scăderea gradului de repolarizare, accelerarea proceselor de depolarizare spontană diastolică lentă şi scăderea potenţialului prag a celulelor nodulului sinusal. În aceste cazuri funcţia de pacemaker e realizată la fel de nodulul sinusal, însă frecvenţa cardiacă e mai mare de 80/min. Propagarea impulsului prin atrii şi ventriculi nu e modificată, deaceea pe ECG se înregistrează unde P, QRS şi T obişnuite. Intervalul R - R e micşorat dar egal.

Consecinţe. În tahicardii moderate creşte minut - volumul, tensiunea arterială şi viteza circulaţiei sanguine ceea ce contribuie la aprovizionarea optimă cu oxigen şi substraturi metabolice a ţesuturilor şi prezintă un mecanism adaptativ important în efort fizic, insuficienţă cardiacă, hipotensiune arterială acută etc.

Totuşi din cauza scurtării diastolei şi creşterii exagerate a consumului de oxigen utilitatea tahicardiei ca mecanism de compensare este doar relativă. În tahicardii severe umplerea diastolică a ventriculilor este insuficientă, din care cauză nu tot sângele care vine spre ventriculi este pompat în circulaţie şi prin consecinţă scăde presiunea arterială sistemică. Cosecutiv creşte presiunea în atriul stâng, care se transmite retrograd în venele pulmonare, determinând, vasoconstricţia reflexă a arteriolelor pulmonare şi creşterea rezistenţei pulmonare.

În urma scăderii tensiunii arteriale şi a debitului cardiac se produce hipoperfuzia tuturor organelor şi tulburarea funcţiei acestora. Astfel, hipoperfuzia renală conduce la scăderea diurezei şi activarea aparatului juxtaglomerular cu descărcări crescute de renină; diminuarea fluxului sanguin cerebral duce la tulburarea funcţiei encefalului etc. În tahicardii severe scurtarea diastolei diminuează fluxul sanguin coronar, din care cauză se produce ischemia miocardică cu episoade de stenocardie şi scăderea performanţelor cardiace.

Bradicardia sinusală.

Se manifestă prin scăderea frecvenţei contracţiilor cardiace mai jos de 60 bătăi/minut (dar nu mai puţin de 30 bătăi /min), cu intervale egale. Funcţia de pacemaker o îndeplineşte nodulul sinusal. În bradicardie scăderea frecvenţei cardiace se datorează în special alungirii diastolei, în timpul ce durata sistolei suferă modificări neînsemnate.

Etiologie. Bradicardia sinusală poate fi privocată de următorii factori:

1)activarea influienţelor vagale asupra inimii la excitarea nucleilor sau a terminaţiunilor nervoase a nervului vag ca urmare a creşterii presiunii intracraniene în meningite, encefalite, hemoragii intracraniene, tumori şi comoţii cerebrale, creşterea presiunii intraventriculare şi a tonusului miocardului (reflexul Bezold-Jarisch), la compresia globilor oculari (reflexul Dagnini-Aschner), compresia zonei bifurcaţiei carotidelor (reflexul Hering), plexului solar etc.;

2)diminuarea influenţelor simpatice asupra inimii (afecţiunile hipotalamusului, a căilor eferente, ganglionilor şi terminaţiunilor nervoase ale sistemului nervos simpatic, scăderea proprietăţilor adrenoreactive ale inimii;

3)acţiunea nemijlocită a factorilor nocivi asupra celulelor nodulului sinusal (trauma mecanică, hemoragii, necroză, factori toxici, substanţe medicamentoase - chinina, digitalicele, colinomimeticele, opiaceele, diferiţi metaboliţi - bilirubina liberă, acizii biliari).

Patogenie. Sistemul nervos parasimpatic prin mediatorul său acetilcolina reduce frecvenţa contracţiilor cardiace prin prelungirea duratei de depolarizare diastolică şi prin creşterea valorii potenţialului diastolic maxim şi în sumă scade excitabilitatea nodulului sinusal. La o acţiune exagerată sau de lungă durată factorii etiologici enumeraţi pot să producă nu numai bradicardie sinusală dar chiar stoparea tranzitorie a generării impulsurilor în nodulul sinusal. O astfel de situaţie poartă denumirea de "refuzul nodulului sinusal", "sinus arrest". Pe ECG se înregistrează o pauză lungă (lipsa PQRST – izolinie), care depăşeşte două intervale R - R normale.

Consecinţe. Bradicardia sinusală, în cazul în care frecvenţa cardiacă scade sub 40 contracţii pe minut, poate determina scăderea debitului cardiac, şi implicit, insuficienţă circulatorie. În bradicardii severe tulburările hemodinamice sunt similare celor din insuficienţa cardiacă - creşte presiunea în atrii care se transmite retrograd în venele pulmonare, ceea ce determină vasoconstricţie pulmonară şi hipertensiune în mica circulaţie. Ca urmare a scăderii debitului cardiac se produc tulburări circulatorii în diferite organe şi sisteme, determinând dereglări funcţionale în ele.

Aritmia sinusală.

Se caracterizează prin generarea neuniformă a impulsurilor în nodulul sinusal şi intervale neuniforme dintre contracţiile succesive ale inimii.

Aritmia sinusală *respiratorie* apare ca urmare a schimbărilor tonusului vagal în diferite faze ale respiraţiei - în inspir frecvenţa creşte iar în expir frecvenţa contracţiilor cardiace scade. Această aritmie dispare la reţinerea respiraţiei, efort fizic. E caracteristică, în special, persoanelor tinere, din care cauză astfel de aritmie se numeşte *aritmie respiratorie juvenilă.*

Aritmia sinusală *nerespiratorie* de obicei e determinată de afectarea nodulului sinusal (în cardiopatie ischemică, miocardite, intoxicaţie digitalică etc.).

Pe ECG se înregistrează intervalele R - R variate, diferenţa dintre cel mai scurt şi cel mai lung interval depăşind 10% din intervalul R - R mediu.

Aritmiile sinusale nu au repercursiuni asupra hemodinamicii sistemice

33.3.2.Aritmii datorate dereglărilor excitabilităţii miocardului. Extrasistoliile

Extrasistola prezintă o contracţie prematură a cordului sau a unor părţi ale lui, suscitată de un impuls venit din focar ectopic.

Cauzele apariţiei focarelor ectopice pot fi: procese inflamatorii în miocard(miocardite), ischemia miocardului, dishomeostazii electrolitice (hiperkaliemia), acidoza, intoxicaţii (nicotinice, alcoolice), tulburări endocrine(hipertiroidism). Efect aritmogen au şi unele medicamente (digitalicele, cofeina , tiroxina) la supradozarea lor.

Patogenie. Unul din mecanismele patogenetice ale extrasistoliilor poate fi următorul. Automatismul propriu al segmentelor subiacente ale sistemului conductor cardiac (pacemakeri potenţiali) se manufestă la creşterea capacităţii de generare a impulsurilor acestor zone ale miocardului. Aceasta se face posibil la formarea diferenţei de potenţial între miocitele vecine din cauza finisării nesimultane a repolarizării în ele, ceea ce poate să provoace excitaţia în fibrele, care au ieşit deja din faza refractară. Acest fenomen se constată în ischemia locală a miocardului, la intoxicaţii cu glicozide cardiace etc.

Conform *legii inexcitabilităţii periodice* a cordului, muşchiul cardiac nu răspunde la numeroşi stimuli de origine extranodală parveniţi în perioada refractară absolută. În cazul în care aceşti stimuli parvin în perioada de excitabilitate normală, dar înaintea impulsului generat de nodulul sinusal, ei pot provoca o depolarizare precoce şi o sistolă prematură a cordului. După această

extrasistolă survine perioada refractară, proprie extrasistolei, care va împiedica răspunsul cardiac la stimulul ordinar de origine nodală. Din această cauză extrasistola de regulă este urmată de o pauză compensatorie, care poate fi completă sau incompletă .

În dependenţă de localizarea focarului ectopic, din care porneşte impulsul extraordinar se deosebesc câteva tipuri de extrasistole: atrială, atrio-ventriculară şi ventriculară. Extrasistolele atriale şi atrioventriculare se numesc *supraventriculare.*

Extrasistolele pot fi monotope – dintr-un singur focar, sau politope din mai multe focare ectopice; solitare sau în grup, unice sau multiple (mai frecvente de 5/ min).

În cazul în care extrasistolele alternează în mod regulat cu complexele normale se vorbeşte de *aloritmie.* Aloritmia poate să se producă în urma asocierilor complexelor normale cu extrasistole atriale, atrio-ventriculare sau ventriculare. În patologia cardiacă la om mai frecvent se înregistrează trei variante de aloritmii: *bigeminia* – extrasistolia dupa fiecare complex normal; *trigeminia* – extrasistolia dupa fiecare două complexe normale; *cvadrigeminia*- extrasistolia dupa fiecare trei complexe normale. Mai frecvent se constată bigeminia.

Întrucât unda de excitaţie, apărută în locul neobişnuit, se propagă în direcţie schimbată (neobişnuită), aceasta se reflectă asupra structurii câmpului electric al cordului şi se manifestă pe electrocardiogramă. Fiecare tip de extrasistole are un tablou electrocardiografic propriu, care permite de a determina localizarea focarului ectopic de excitaţie.

Extrasistola atrială.

Extrasistola atrială apare la un impuls ectopic din atrii, însă traseul acestuia prin atrii este neobişnuit. În cazul în care impulsul e generat în partea superioară a atriilor, propagarea lui prin atrii nu e modificată substanţial şi pe ECG se înregistrează undă P pozitivă; la un impuls din partea de mijloc undă P este bifazică sau aplatizată ; la un impuls din partea inferioară a atriilor undă P este negativă (din cauza propagării retrograde a excitaţiei). Deoarece mersul impulsului prin joncţiunea AV şi ventriculi nu e modificat, celelalte componente ale complexului nu sunt schimbate.

Extrasistoliile atriale se caracterizează printr-o oarecare alungire a intervalului diastolic T-P după extrasistolă, ceea ce are loc din cauza că transmiterea retrogradă a excitaţiei descarcă înainte de timp impulsul sinusal normal. Următorul impuls atrial, ce apare peste un interval normal întrucâtva rămâne în urma de momentul terminării excitaţiei ventriculelor - pauza compensatorie incompletă.

Extrasistolele joncţionale (atrioventriculare).

Se produc ca urmare a apariţiei unui focar ectopic de excitaţie localizat în joncţiunea atrioventriculară.

Prezentarea electrocardiografică implică trei variante de extrasistole joncţionale:

1)extrasistole joncţionale superioare - focarul ectopic este localizat în partea superioară a joncţiunii atrioventriculare. Deoarece excitaţia suplimentară se răspândeşte în atrii retrograd unda P este negativă şi precedează complexul QRS, ultimul având configuraţie normală;

2)extrasistole joncţionale medii - focarul ectopic este localizat în partea medie a joncţiunii atrioventriculare, din care cauză impulsul ajunge concomitent la atrii şi ventriculi. Unda P extrasistolică se contopeşte cu complexul QRS, înregistrându-se doar complexul QRS şi undă T nemodificate;

3)extrasistole joncţionale inferioare - focarul ectopic este localizat în partea inferioară a joncţiunii atrioventriculare. Din cauză că impulsul ajunge mai întâi la ventriculi, apoi la atrii complexul QRS nemodificat este urmat de unda P negativă. Extrasistoliile supraventriculare de regulă sunt urmate de pauză compensatorie incompletă.

Extrasistola ventriculară.

Focarul ectopic este situat în unul din ventriculi. Acest umpuls depolarizează iniţial ventriculul, în care a apărut, apoi se răspândeşte spre celălalt.

Pentru extrasistolele ventriculare este caracteristică lipsa undei P (deoarece în acest timp nodulul atrioventricular se află în perioada refractară absolută, impulsul extrasistolic este blocat şi nu se răspândeşte spre atrii), pauză compensatorie de obicei completă şi complexul QRS deformat.

Consecinţe. Gradul tulburării circulaţiei sanguine, provocate de extrasistolie, variază în funcţie de localizarea focarului ce produce extrasistolia

şi de durata manifestărilor acestuia. De exemplu în extrasistolia ventriculară contracţiile ventriculilor pot coincide cu sistolele atriilor. În astfel de situaţii sistola atrială nu poate învinge rezistenţa, opusă de presiunea creată de sistola ventriculară. Deschiderea valvelor atrioventriculare devine imposibilă (se produce "ocluzia atriilor"). Are loc creşterea presiunii în atrii, dilataţia lor excesivă şi refluerea sângelui din atrii în venele pulmonare.

Tahicardia paroxistică reprezintă extrasistole consecutive de înaltă frecvenţă apărute în grup. În acest caz ritmul normal instantaneu este întrerupt de un acces de contracţii cu frecvenţa de la 140 până la 250 pe minut. Durata accesului poate fi diferită – de la câteva secunde până la câteve minute, ore, zile sau chiar săptămâni, după ce tot aşa de subit încetează şi se restabileşte ritmul normal

La fel ca şi extrasistolia, tahicardia paroxistică poate fi supraventriculară şi ventriculară. Segmentele distale ale sistemului conductor nu sunt capabile de a reproduce frecvenţa înaltă a impulsaţiei provenite din porţiunile proximale, din care cauză în tahicardia paroxistică atrială majoritatea impulsurilor nu poate fi propagată de nodulul atrioventricular. ECG în tahicadria paroxistică atrială are aspectul unui şir de extrasistole din porţiunea respectivă a atriilor, adică cu undă P pozitivă, bifazică, aplatizată, negativă, urmată de un coplex QRS şi undă T nemodificate.

Fluterul atrial

Fluterul atrial este o tahiaritmie atriala regulată cu frecvenţa de 220-350 pe minut (mai frecvent 280-300 pe min.). Ritmul ventricular poate fi regulat sau neregulat. Mai frecvent ritmul ventricular este regulat cu frecvenţa aproximativ de 150/min. În fluterul atrial fiecare undă de excitaţie cuprinde întreg atriul.

Cauze. Mai frecvent apare în afecţiuni organice ale cordului: cardiopatie ischemică cronică, focare necrotice în miocard, valvulopatii, procese inflamatorii în pericard, tulburări endocrine (hipertiroidism), intoxicaţii alcoolice cronice, supradozări digitalice.

Patogenie Mecanismele principale ce stau la baza producerii fluterului atrial pot fi următoarele: mişcarea circulară a unui impuls; reintrarea impulsului pe căi multiple; unul sau mai multe focare ectopice de excitaţie.

În rezultatul excitărilor frecvente şi ritmice ale atriilor în fluterul atrial pe ECG se înregistrează unde frecvente (de la 200 până la 400 pe minut) şi ritmice - unde "F" de fluter atrial. Aceste unde sunt asemănătoare între ele cu aspectul "dinţilor de ferestrău"şi nu sunt separate de o linie izoelectrică. Răspândirea impulsului prin ventriculi e obişnuită, deci complexul QRS şi unda T sunt nemodificate. Frecvenţa complexelor ventriculare QRS în fluterul atrial este întotdeauna mai mică comparativ cu frecvenţa undelor atriale F. În majoritatea cazurilor spre ventriculi este condus fiecare al 2-lea, al 3-lea, al 4-lea impuls.

Consecinţe. În tahiaritmii cu frecvenţă înaltă (mai mult de 160-180 bătăi /min) performanţele cardiace scad considerabil din cauza reducedrii duratei diastolii, consumului exagerat de oxigen paralel cu reducerea fluxului coronar. Aceasta poate să rezulte insuficienţa cardiacă cu scăderea debitului cardiac, scăderea tensiunii arteriale şi tulburări hemodinamice severe.

Fibrilaţia atrială.

Prezintă o dereglare de ritm, în care excitarea şi contracţia atriilor ca un tot întreg este înlocuită cu contracţii frecvente neregulate şi necoordonate ale diferitelor fascicule musculare ale atriilor sub influienţa impulsurilor ectopice cu frecvenţa de 350-700/min. Spre nodulul atrioventricular, într-o unitate de timp, soseşte un număr diferit de impulsuri din atrii. O parte din aceste impulsuri, fiind foarte slabe, nu ajung până la joncţiunea atrioventriculară şi ventriculi, iar o altă parte ajunge la nodulul atrioventricular în faza refractară. Din această cauză numai o parte din impulsuri este transmisă la ventriculi, provocând excitaţia şi contracţia haotică a lor.

Deoarece în fibrilaţia atrială nu există excitaţia atriilor ca un tot întreg, pe ECG lipseşte unda P iar în locul ei apar undele *f* de fibrilaţie, ce reflectă excitaţiile solitare ale fibrelor atriale. Excitarea ventriculilor are loc neregulat, însă în succesiune obişnuită, deaceea pe ECG se înregistrează complexele QRS şi unde T nemodificate, însă cu intervale R-R diferite.

Fibrilaţia atrială poate fi permanentă şi paroxistică, apare preponderent la afectarea atriului stâng şi duce la scăderea dramatică a debitului cardiac (pînă la 30% din iniţial) şi tulburări hemodinamice severe, mai pronunţate comparativ cu cele dun fluterul atrial.

Fluterul ventricular prezintă o aritmie gravă a ventrticulilor su frecvenţa 150-300 pe minut cu ritm regulat. Deşi neeficiente din punct de vedere hemodinamic, aceste contracţii pot menţine pe un timp scurt circulaţia

minimală. Pe ECG se înregistrează complexe QRS şi unde T care confluiează formând unde mari sinusoidale mai mult sau mai puţin regulate.

Fibrilaţia ventriculară repreprezintă contracţii fibrilatorii haotice, rapide, neregulate cu frecvenţă 150-500 pe minut şi este expresia unei depolarizări ventriculare anarhice. Miocardul este funcţional fragmentat în zone cu grade variate de depolarizare şi repolarizare. Contracţia eficientă a ventriculilor e imposibilă. Debitul cardiac este complet redus, tensiunea arterială scade la zero şi nu mai poate fi măsurată. Din punct de vedere hemodinamic fibrilaţia ventriculară se echivalează cu stopul cardiac. Pe ECG se înregistrează unde haotice, neregulate, cu amplitudine joasă şi formă diferită. Aceste dereglări de ritm survin în perioada terminală în cardiopatii ischemice, infarct miocardic acut, miocardite. Pot surveni şi în embolia arterei pulmonare, traume electrice, dishomeostazii electrolitice, crize tirotoxice etc.

Patogenia generală a extrasistoliilor, tahicardiilor paroxistice, fluterului şi fibrilaţiei atriale şi ventriculare include două tipuri de mecanisme electrofiziologice:

reentry (reintrarea repetată a impulsului), circulaţia excitaţiei;

formarea focarelor ectopice de automatism.

Reintrarea prezintă un mecanism general de producere a aritmiilor cardiace. Mecanismul principal al reintrării este mişcarea circulară a excitaţiei, care constă în următoarele.

În condiţii normale impulsul sinusal se răspândeşte în toate direcţiile, excită întreg miocardul ventricular şi se stinge, în momentul în care toată masa ventriculară se află în stare depolarizată, refractară. În diverse stări patologice ale cordului se modifică proprietăţile locale ale miocardului şi propagarea impulsului într-o oarecare direcţie se opreşte, adică undele de depolarizare se transmit în jurul cordului într-o singură direcţie. Aceste condiţii sunt următoarele:

1) *lungimea mare a căii circulare* - în acest caz impulsul revine în punctul de pornire iniţială peste un timp mai îndelungat şi muşchiul stimulat anterior nu mai este refractar, din care cauză impulsul va repeta fără întrerupere deplasarea sa circulară;

2) *viteza mică de conducere a impulsului* - în acest caz impulsul se va întoarce în punctul iniţial de pornire peste un interval de timp mai mare, muşchiul stimulat anterior poate fi în afara perioadei refractare şi impulsul poate continua să circule fără întrerupere;

3) *perioada refractară scurtă a muşchiului* - în acest caz la fel se face posibilă reintrarea impulsului în teritoriul anterior excitat.

Macanismele de formare a focarelor ectopice la fel sunt diferite. Mai esenţiale sunt:

fluctuaţiile potenţialului transmembranar;

potenţialul vestigial;

curentul electric lezional local

Fluctuaţiile potenţialului transmembranar de repaus al celulei pot surveni în urma acţiunii diferitor factori (hipoxia, hipokaliemia, extensiunea mecanică, hipoosmolaritatea, intoxicaţiile etc). În cazul în care valoarea potenţialului atinge nivelul pragal, se produce depolarizarea rapidă a celulei şi generarea unui impuls ectopic de excitaţie.

Potenţialul vestigial la fel poate declanşa formarea focarului ectopic de generare a impulsului, în cazul în care acesta va atinge valoarea pragală de excitare a cardiomiocitului.

Curentul electric lezional local apare în zonele miocardului cu leziuni celulare. În aşa mod între celulele vecine intacte şi cele lezate se formează potenţial regional - focar ectopic de excitare .

În tahicardii paroxistice, fluter şi fibrilaţii atriale şi /sau ventriculare în miocard au loc t*ulburările fizico-chimice şi metabolice.* O importanţă primordială se atribuie excesului de K^+ în spaţiul extracelular, provenit din cardiomiocitele lezate, acumularii de Ca^{2+} în spaţiul intracelular, acidozei, acumulării în cardiomiocite a acizilor graşi liberi şi AMP-ciclic.

Cauzele principale ale perturbărilor electrolitice sunt tulburările funcţiei pompelor ionice dependente de energie a membranelor cardiomiocitelor şi a organitelor lor.

Creşterea conţinutului de lactat în miocard, la fel prezintă un factor important al aritmogenezei. Concomitent cu creşterea conţinutului de lactat în miocard se constată micşorarea potenţialului de repaus, reducerea duratei potenţialului de acţiune şi micşorarea amplitudinii lui, accelerarea fazei de depolarizare.

Un rol important în aritmogeneză se incriminează acumulării de acizi graşi liberi în cardiomiocite. Creşterea conţinutului de acizi graşi liberi în miocardul ischemiat se datoreşte în special activaţiei lipolizei sub influienţa catecolaminelor, captării acizilor graşi liberi de către cardiomiocite din plasma sanguină, hidrolizei fosfolipidelor membranare. Baza efectului aritmogen al acizilor graşi liberi o constituie reducerea valorii potenţialului de acţiune.

33.3.3. Aritmiile datorate tulburărilor de conductibilitate

Proprietatea de a propaga impulsul o posedă toate celulele miocardului, însă în cea mai mare măsură această proprietate o posedă celulele sistemului de conducere a inimii.

Etiologie generală. Modificările funcţionale sau organice în sistemul conductor cu dereglări de conductibilitate se pot produce în rezultatul acţiunii factorilor următori:

1)activării influienţelor parasimpatice asupra inimii şi (sau) modificării proprietăţilor colinoreactive ale cordului (efectul dromotrop negativ al acetilcolinei);

2) leziunilor nemijlocite ale celulelor sistemului conductor al inimii (necroza, hemoragii, traumă chirurgicală, tumori, cicatrice, extindere excesivă a muşchiului cardiac, intoxicaicaţii cu alcool, nicotină, digitalice, chinidină, beta-adrenoblocatori, toxine bacteriene, infecţii virale, hiperkaliemie).

Tulburările conductibilităţii sinoatriale (blocul sinoatrial)

Blocul sinoatrial prezintă o astfel de tulburare a conductibilităţii, în care impulsurile nu pot fi propagate din nodulul sinusal spre atrii. Se deosebesc blocuri sinoatriale de gradul I,II şi III (respectiv încetinirea propagării impulsului de la nodulul sinusal spre miocardul atrial, propagarea parţială a impulsurilor şi blocul complet cu reţinerea tuturor impulsurilor generate în nodulul sinusal). În ultimul caz activitatea electrică şi mecanică a inimii nu poate fi declanşată – apare *asistolia electrică urmată de asistolia mecanică*. În absenţa influienţelor sinusale (în majoritatea cazurilor) funcţia de pacemaker e preluată de nodulul atrioventricular, impunând un ritm joncţional de supleere.

Tulburările conductibilităţii intraatriale (blocul intraatrial) .

În astfel de bloc se dereglează propagarea impulsului pe căile conductorii ale atriilor.

Deoarece nodulul sinusal e situat în atriul drept, excitarea atriului drept în normă se produce ceva mai degrabă, decât al atriului stâng. Creşterea heterocroniei excitaţiei în situaţii patologice va determina grade variabile de tulburare a conductibilităţii intraatriale, lărgirea şi croşetarea undei P.

Tulburările conductibilităţii atrioventriculare (blocul atrioventricular)

Tulburările conductibilităţii atrioventriculare se caracterizează prin întârzierea sau stoparea propagării impulsurilor de la atrii spre ventriculi. Tulburările conductibilităţii atrioventriculare se împart în două grupe mari: blocul atrioventricular complet şi incomplet. Blocul atrioventricular incomplet la rândul său poate fi de gradul I şi II.

În blocul atrioventricular de gradul 1 conducerea impulsului este întârziată, dar toate impulsurile sunt conduse. Pe ECG acest bloc se manifestă prin alungirea constantă a intervalului P-Q. Răspândirea impulsurilor prin ventriculi este obişnuită, deci complexul QRS şi unda T sunt normale.

Blocul atrioventricular gradul II poate fi de mai multe tipuri: tip Mobitz I (cu perioade Wenckebach), tip Mobitz II, bloc atrioventricular 2:1, bloc atrioventricular avansat.

Blocul atrioventricular gadul II tip Mobitz I se caracterizează prin înrăutăţirea progresivă a conductibilităţii prin joncţiunea atrioventriculară până la blocarea completă a impulsului cu decăderea unei contracţii ventriculare. În timpul pauzei îndelungate conductibilitatea atrioventriculară se restabileşte şi nodulul atrioventricular conduce cu uşurinţă impulsul spre ventriculi. Ulterior conductibilitatea atrioventriculară iarăşi se înrăutăţeşte şi se începe un ciclu similar. Pe ECG înrăutăţirea treptată a conductibilităţii atrioventriculare se manifestă prin alungirea progresivă a intervalului PQ de la un complex la altul. În momentul în care trecerea impulsului de la atrii spre ventriculi este complet blocat, unda P nu este urmată de complexul QRS şi se înregistrează o pauză lungă. După pauză se constată cel mai scurt interval PQ şi ciclul se repetă. Perioadele de alungire treptată a intervalelor PQ şi decăderea complexului ordinar QRS poartă denumirea de *perioade Wenckebach*. Deoarece trecerea impulsului prin ventriculi nu e modificată, complexul QRS şi T au un aspect obişnuit.

Blocul atrioventricular gradul II tip Mobitz II. Pentru astfel de bloc la fel e caracteristică înrăutăţirea conductibilităţii atrioventriculare cu raportul blocării

conducerii atrioventriculare 4:3, 3:2 , 4:3, 5:4 sau neregulat. Spre deosebire de tipul *Mobitz* I pe ECG decăderea complexului QRS nu este precedată de alungirea progresuvă a intervalului PQ. Intervalul PQ este constant (normal sau alungit).

Blocul atrioventricular gradul II 2:1 se caracteriozează prin blocarea fiecărui al doilea impuls sinusal şi decăderea a fiecărei a doua contracţie a ventriculilor. Pe ECG fiecare a doua undă P nu este urmată de complexul QRS şi unda T.

Blocul atrioventricular gradul II avansat. În astfel de bloc conductibilitatea prin joncţiunea atrioventriculară se tulbură în aşa măsură, încât spre ventriculi nu sunt conduse două sau mai multe impulsuri sinusale consecutive, din care cauză decad două sau mai multe contracţii ventriculare. Pe ECG un complex PQRS normal poate fi urmat de două sau mai multe unde P consecutive, la care revine un singur complex QRST.

Blocul atrioventricular gradul III, sau complet. Se caracterizează prin întreruperea completă tranzitorie sau permanentă (ireversibilă) a trecerii impulsurilor sinusale spre ventriculi prin joncţiunea atrioventriculară, trunchiul fasciculului Hiss rădăcina ramificaţiei acestuia.

În astfel de situaţii activitatea ventriculară sub influienţa impulsurilor proveniţi din nodulul sinusal nu este posibilă şi intră în funcţie pacemakerii de gr.II sau III, care preiau activitatea ventruculară. În aşa bloc atriile sunt excitate de impulsurile provenite din nodulul sinusal, iar ventriculii sunt excitaţi de impulsurile provenite din centrele de automatism de gr.II sau III. Astfel atriile şi ventriculii funcţionează independent, fiecare în ritmul propriu, frecvenţa contracţiilor atriale fiind mai mare. Pe ECG se înregistrează unde P independente de complexele QRS. Intervalele P-P şi R-R sunt egale între ele, constante, însă intervalul P-P întotdeauna e mai mic comparativ cu R-R.

Consecinţe. În blocul atrioventricular însoţit de scăderea considerabilă a frecvenţei cardiace se constată tulburări hemodinamice severe. Astfel în bradicardii ventriculare cu frecvenţa mai mică de 40 bătăi /minut debitul cardiac scade în aşa măsură, încât tulburările hemodinamice din organism sunt asemănătoare cu cele din insuficienţa cardiacă: creşte presiunea în atriul stâng şi retrograd în venele pulmonare, creşte rezistenţa periferică în circulaţia sistemică şi în cea pulmonară. Din cauza scăderii considerabile a debitului cardiac se produce hipoperfuzia rinichilor, encefalului.

O importanţă deosebită are momentul de trecere al blocului incomplet în cel complet. Centrii de automatism subsideari intră în funcţie abea peste un timp oarecare după încetarea pătrunderii în ventriculi a impulsurilor din nodulul sinusal. Această perioadă poartă denumirea de *pauză preautomatică*, în decursul căreia se observă asistolia ventriculară. Din cauza încetării fluxului sanguin spre encefal, apare hipoxia encefalului cu pierderea cunoştinţei, convulsii (sindromul Morgagni-Adams-Stokes). Este posibilă moartea, însă de obicei, la restabilirea contracţiilor ventriculare sub acţiunea impulsurilor provenite din centrele de gr.II sau III, fenomenele indicate dispar. Fenomenul se poate repeta de mai multe ori.

Tulburările de conductibilitate intraventriculară.

Aceste blocuri reprezintă întârzierea sau oprirea propagării excitaţiei prin una din ramurile fasciculului Hiss, ramificările lor şi fibrele Purkinje. Mai frecvent se constată tulburarea propagării impulsului în unul din ramurile fasciculului Hiss, din care cauză astfel de blocuri se numesc bloc de ramură.

În cazul blocului complet în una din ramurile fasciculului Hiss (bloc monofascicular), excitaţia se propagă prin celelalte două ramuri rămase intacte. Aşa de exemplu, în blocul complet de ramură dreaptă, impulsul excită mai întâi ventrucului stâng, după care excitaţia se propagă prin ramificările terminale ale ramului drept, rămase intacte, şi se răspândeşte în ventriculul drept. Propragarea impulsului prin ventriculul drept se face îm mod neobişnuit, deaceea este încetinită.

Tulburările de conducere localizate în ramurile fasciculului Hiss de regulă nu au repercursiuni negative asupra hemodinamicii.

33.4. Insuficienţa circulatorie ca urmare a diminuării afluxului de sânge spre inimă

Acest tip de insuficienţă circulatorie apare în cazurile în care spre inimă vine mai puţin sânge (hipovolemii serioase de orice geneză, colaps arterial), sau în situaţiile, în care inima nu poate să primească tot returul venos (creşterea presiunii în cavitatea pericardică, reducerea proprietăţilor elastice ale pericardului).

Prima situaţie poate fi în hipovolemii serioase de orice geneză (hemoragii acute, pierderi lichidiene severe) sau la dilataţia bruscă a vaselor (colaps). A doua - la creşterea presiunii în cavitatea pericardiacă (acumulări de lichid). În normă presiunea intrapericardică variază în timpul respiraţiei între - 5 şi + 5 cm H_2O. Cel mai mult scade presiunea intrapericardiacă în timpul sistolei ventriculare.

În cazul în care presiunea intrapericardică este egală cu zero sau negativă se crează o presiune transmurală eficientă, care facilitaeză distensia ventriculară şi mobilizarea mecanismului Frank-Starling.

Creşterea presiunii intrapericardice majorează presiunea diastolică predominant în ventriculul drept.

Pericardul, practic nu influinţează funcţia sistolică. Însă în situaţii patologice, în cazul în care se produce o dilataţie acută a inimii, efectul de constrângere se manifestă, în special, la nivelul ventriculului drept.

Acumularea lichidului în cavitatea pericardică poate fi rapidă şi treptată. Acumularea rapidă de lichid în pericard apare în hemopericard traumatic, sau în evoluţii acute ale pericarditelor. Din cauza dinstensibilităţii reduse a pericardului, creşte presiunea în cavitatea pericardiacă, ceea ce împiedică distensibilitatea inimii în diastolă cu scăderea complianţei, din care cauză umplerea diastolică a inimii scade. Scaderea volumului enddiastolic este asociată cu creşterea presiunii enddiastolice. Creşterea presiunii enddiastolice antrenează presiuni crescute în atrii, venele cave şi în venele pulmonare.

Din cauza diminuării volumelor cardiace, scade mult volumul bătaie, deci şi debitul cardiac. Debitul cardiac scade şi din cauza dispariţiei mecanismului Frank-Starling, care în condiţii de scădere pronunţată a volumului enddiastolic nu poate fi mobiluzat.

Ca urmare al reducerii debitului cardiac, scade presiunea arterială sistolică, cea diastolică fiind normală, sau chiar uşor ridicată. Menţinerea presiunii diastolice se datoreşte activării sistemului renin-angiotensin-aldosteron, care, la rândul său, se produce consecutiv hipoperfuziei renale.

Includerea mecanismelor de compensare, în astfel de situaţii, se realizează în mod reflex cu participarea semnalelor ce pornesc de la următoarelor arii receptorii:

1) orificiilor venelor cave şi pulmonare – prin presiuni crescute la acest nivel;

2) aortei şi sinusului carotidian – prin scăderea presiunii în căile refluxului, cu diminuarea efectului depresor;

3)pericardului – prin stimulări intense de către presiunea intrapericardacă crescută.

La secţionarea nervilor vag şi celor depresori, precum şi la excluderea ariilor receptorii prin administrarea novocainei, mecanismele adaptative nu sunt antrenate şi dereglările circulatorii evoluează mult mai grav. La creşterea rapidă a presiunii intrapericardiace (tamponada cardiacă) mobilizarea mecanismelor efective de compensare, care contribuie la majorarea forţei contractile a miocardului (mecanismele homeo-şi heterometrice, efectul inotrop al catecolaminelor) este puţin eficace sau imposibilă. Funcţionează numai mecanismul relativ slab şi energetic risipitor de compensare şi menţinere a presiunii arteriale – tahicardia, la care, ulterior, se adaoga constricţia vaselor periferice.

În cazul acumulării treptate a lichidului în cavitatea pericardică, funcţionarea mecanismelor de compensare este mai perfectă, din care cauză tulburările circulatorii survin mult mai târziu, şi la revărsări lichidiene intrapericardice mult mai severe.

3.5.Procese patologice în vasele sanguine. Tulburări circulatorii ca urmare a insuficienţei vasculare

Din punct de vedere morfofiziologic vasele sanguine se clasifică în: vase de compensare, rezistive, metabolice şi de capacitanţă.

Vasele de compensare sunt reprezentate de aortă şi arterele de tip elastic şi mioelastuc. În sistolă structurile elastice şi colagenice ale acestor vase se extind, acumulând energie potenţială, iar în diastolă, graţie elasticităţii lor, revin la forma iniţială, comunicând torentului sanguin energie cinetică suplimentară. În aşa mod vasele de compensare atenuezză oscilaţiile presiunii arteriale şi transformă propulsarea pulsativă a sângelui într-un torent mai uniform. Este important faptul, că menţinerea tensiunii funcţionale permanente de către aceste structuri nu cere consum de energie.

Vasele rezistive sau vasele de rezistenţă sunt arterele terminale, arteriolele (într-o mai mică măsură capilarele şi venulele). Anume arterele terminale şi arteriolele, localizate în regiunile precapilare ale patului vascular opun cea mai mare rezistenţă torentului sanguin. Rezistenţa opusă torentului sanguin în vasele rezistive se realizează datorită particularităţilor structurale ale acestora (pereţi relativ groşi comparativ cu lumenul lor şi musculatură netedă dezvoltată) precum şi capacităţii structurilor musculare parietale de a se afla în stare de tonus continuu şi de a schimba activ lumenul vascular sub acţiunea influienţelor neuroumorale. Prin aceasta se asigură ajustarea lumenului vaselor rezistive volumului sângelui din ele, precum şi irigarea constantă şi adecvată cu sânge a organelor.

Conform concepţiilor contemporane, tonusul vaselor este determinat de tonusul bazal şi cel vasomotor.

Tonusul vascular bazal este determinat de " capsula" dură a vasului, formată din fibre colagenice şi de factorul miogen – acea parte de contracţie a pereţilor vasculari, ce apare ca răspuns la acţiunea intravasculară a sângelui.

Tonusul vasomotor al vaselor depinde de inervaţia simpatică vasoconstrictoare şi reprezintă acea parte de contracţie a pereţilor vasculari, care este determinată de efectul α- adrenergic al catecolaminelor.

Între aceste două componente ale tonusului vascular există dependenţă directă - creşterea componentului bazal cauzează şi creşterea celui vasomotor.

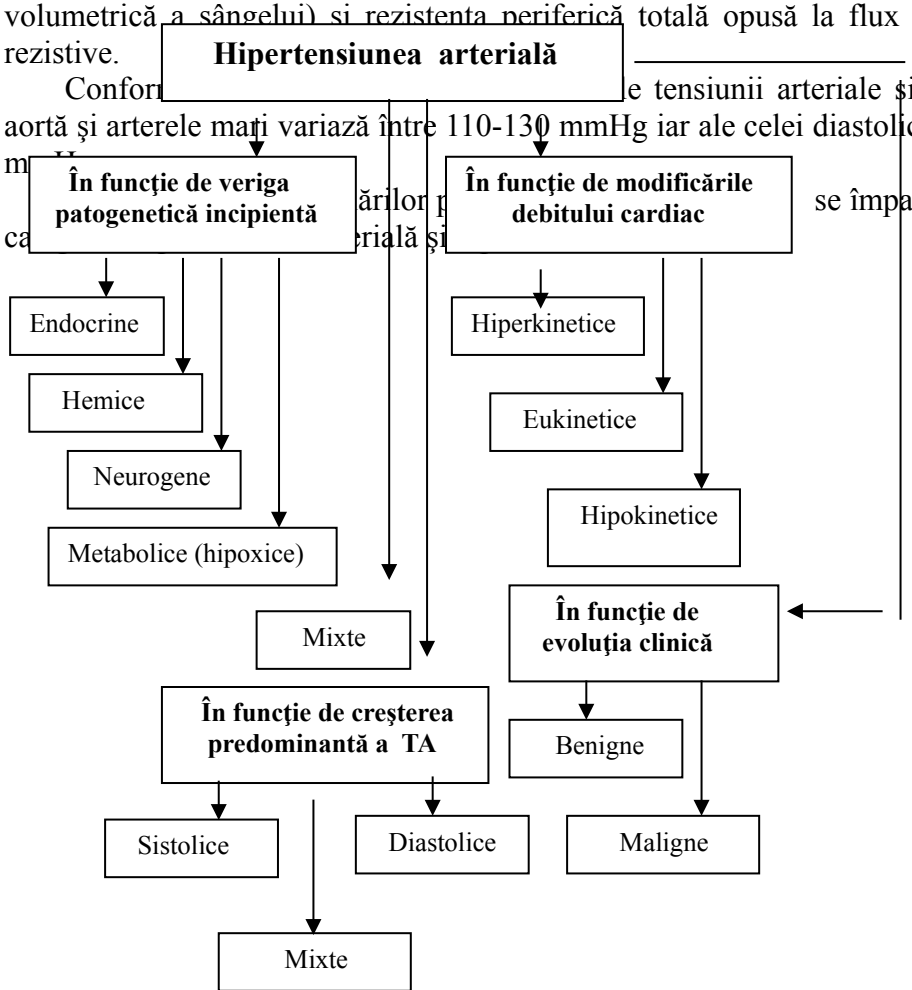
Vasele metabolice – capilarele şi venulele, prezintă principala zonă de schimb bidirecţional între sânge şi lichidul interstiţial a apei, gazelor, electroliţilor, substanţelor nutritive şi metaboliţilor.

Vasele de capacitanţă sunt reprezentate în special de vene. Datorită distensibilităţii lor pronunţate venele sunt capabile de a internaliza sau expulza volume mari de sânge. În legătură cu aceasta ele pot juca rolul depozitelor de sânge. Circa 75-80% de sânge se află anume în aceste vase.

În sistemul vascular închis modificările capacitanţei oarecărui component în mod obligatoriu sunt însoţite de redistribuirea volumului sângelui. Din această cauză modificările capacitanţei venelor, care survin în urma contracţiei musculaturii netede a lor, influienţează distribuirea sângelui în tot sistemul circulator şi, implicit, direct sau indirect influienţează parametrii generali ai circulaţiei. Venele sunt capabile de a depozita cantităţi mari de sânge, pe care-l pot disponibiliza în cazul în care situaţia o cere. Această capacitate este deosebit de mare la venele hepatice, venele mari ale teritoriului splanchnic, venele plexului subpapilar cutanat. Venele pulmonare la fel sunt capabile de a depozita (pe timp scurt) şi repune în circulaţie cantităţi mari de sânge. Mobilizarea sângelui din vasele de capacitanţă are loc atât prin contracţiile active ale fibrelor musculare, cât şi datorită reculului elastic pasiv.

O astfel de clasificare a vaseler determină specificul patologiei lor. Astfel, ateroscleroza afectează predominant arterele de tip elastic şi mioelastic, hipo- şi hipertensiunea arterială pot fi referite predominant la patologia vaselor de tip rezistiv, iar tulburarea permeabilităţii pereţilor vasculari - la manifestările caracteristice patologiei vaselor metabolice.

Factorii determinanţi ai presiunii arteriale sunt: debitul cardiac (viteza volumetrică a sângelui) şi rezistenta periferică totală opusă la flux de vasele rezistive.



Conform[illegible]e tensiunii arteriale sistolice în aortă şi arterele mari variază între 110-130 mmHg iar ale celei diastolice - 65-85 m[illegible]ărilor p[illegible] se împart în două ca[illegible]erială şi

Fig. 33.5. Tipurile hipertensiunii arteriale

33.5.1. Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică

Fig. 33.5 Tipurile hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială prezintă creşterea persistentă a presiunii sistolice peste 140 şi diastolice peste 90 mm Hg.

Hipertensiunea arterială (TA) se clasifică în baza mai multor criterii: origine, mecanismul incipient de dezvoltare, valoarea debitului cardiac, tipul creşterii tensiunii arteriale, evoluţia clinică. În funcţie de origine se distinge (hipertensine primară (esenţială) şi hipertensine secundară (simptomatică). Ultima în funcţie de veriga patogenetică incipientă se clasifică în hipertensine endocrină, hemică, neurogenă, metabolică (hipoxică) şi mixtă.

33.5.1.1. Hipertensiunea arterială esenţială (HTAE)

În cazul în care se constată creşterea valorii tensiunii arteriale în lipsa unor cauze evidente se vorbeşte despre hipertensiunea arterială esenţială (HTAE) sau primară.

Hipertensiunea arterială esenţială este patologia vaselor de tip rezistiv cu o răspândire largă (75-90% din totalul hipertensiunilor arteriale).

Etiologia. Deşi foarte frecventă (afectează aproximativ 10% din populaţia generală), etiologia hipertensiunii arteriale esenţiale nu este clară. Cauzele posibile ale hipertensiunii arteriale esenţiale pot fi:

suprasolicitări psihoemoţionale cronice, emoţii repetate cu colorit negativ;

defecte genetice ale membranelor celulare şi ale pompelor ionice membranare;

defecte genetice ale structurilor sistemului nervos vegetativ, implicate în reglarea presiunii arteriale.

Dezvoltarea HTAE este facilitată de *factorii de risc*:

masa supraponderală (la circa 1/3 de obezi se constată hipertensiune arterială)

2) diabetul zaharat (30-40% cazuri de diabet zaharat la vârstnici se asociază cu hipertensiune arterială.

3)consumul excesiv de sare.

4) suprasolicitare psihoemoţională, situaţii stresante puternice în calamităţi sociale – seism, inundaţii, incendii etc.

5)Hipodinamia (sedentarismul).

6)Abuzul de alcool şi de cafea .

Patogenia HTAE este foarte complicată şi insuficient elucidată.

În mecanismele de iniţiere, menţinere şi progresiune HTAE sunt implicaţi mai mulţi factori patogenetici: hemodinamici, neurogeni, genetici, endocrini şi umorali, reactivitatea vasculară.

Factorii hemodinamici. Cum a mai fost menţionat factorii determinanţi ai TA sunt: debitul cardiac, volumul sângelui circulant şi rezistenţa vasculară totală (RVT). Deci, hipertensiunea arterială (HTA) apare în cazul în care creşte simultan debitul cardiac (prin creşterea volumului sistolic şi frecvenţei cardiace), volumul sângelui circulant şi rezistenţa vasculară totală sau fiecare parametru în parte.

Din factorii enumeraţi o deosebită importanţă în creşterea TA se atribuie rezistenţei vasculare totale. Creşterea rezistenţei vasculare totale în HTA este determinată de mai mulţi factori: stimularea simpatico-adrenală, activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, creşterea sensibilităţii vaselor la acţiunea vasoconstrictorilor, modificările structurale ale arteriolelor.

Astfel debitul cardiac crescut pe de o parte şi RTV crescută pe de altă parte determină tensiune arterială crescută stabilă.

Factorii neurogeni. Sistemul nervos central (SNC) şi în cpecial porţiunea vegetativă a lui sunt antrenaţi nemijlocit în reglarea TA. În condiţii experimentale HTA poate fi iniţiată de leziuni ale porţiunii anteromediale hipotalamice, a nucleului tractusului solitar şi altor formaţiuni.

Stresul emoţional de lungă durată conduce la hiperactivitatea centrilor nervoşi simpatici superiori (localizaţi în hipotalamus), ceea ce prin stimularea alfa-1 adrenoreceptorilor fibrei musculare a vaselor produce constricţia arteriolelor şi creşterea rezistenţei vasculare totale. Concomitent prin stimularea beta-1 receptorilor cardiaci are loc creşterea frecvenţei şi forţei de contracţie a cordului şi implicit a debitului cardiac. Constricţia vaselor de capacitanţă conduce la creşterea întoarcerii venoase, deci, şi a debitului cardiac.

Constricţia de lungă durată a musculaturii netede ale vaselor de tip rezistiv conduce la hipertrofia lor, îngroşarea pereţilor vasculari şi reducerea lumenului vaselor, ceea ce şi mai mult creşte rezistenţa vasculară totală. În cazul, în care se reduce şi lumenului arteriolelor aferente ale nefronilor, în patogenia hipertensiunii arteriale sunt antrenaţi şi factorii nefrogeni. _

Sistemul renină-angiotensină – aldosteron are o deosebită importanţă în reglarea tensiunii arteriale şi a echilibrului electrolitic, în special al Na^+ şi K^+.

Stimularea beta-receptorilor adrenergici renali antrenează hipersecreţia de renină în aparatul juxtaglomerular renal, care transformă angiotensinogena în angiotensină II (Ag-II). Angiotensina II posedă două efecte biologice principale: acţiune vasoconstrictoare, urmată de creşterea rezistenţei vasculare totale şi stimularea secreţiei de aldosteron. Aldosteronul favorizează reabsorbţia renală a Na^+ şi apei, ceea ce conduce la creşterea volemiei precum şi la creşterea sensibilităţii vaselor la acţiunea agenţilor vasoconstrictori, accentuând astfel HTA.

Pe lângă aceste două efecte principale Ag II mai are şi alte acţiuni: stimulează receptorii simpatici centrali şi majorează secreţia de catecolamine, stimulează hipertrofia miocitelor (inclusiv celor vasculare), activează secreţia de vasopresină, contracarează acţiunea factorului natriiuretic atrial, provoacă constricţia arteriolei aferente, contribuind astfel la reglarea filtrării glomerulare.

Factorii genetici.

În ultimii ani au fost descrise anomalii genetice ale mecanismelor transportului transmembranar al electroliţilor, în primul rând al Na^+ . Acumularea de sodiu intracelular şi apoi a Ca^{2+} conduce la hiperhidratarea celulelor musculare netede, îngustarea lumenului vaselor şi creşterea RVT, precum şi la hiperreactivitatea vaselor la stimuli presori atât umorali cât şi neurogeni.

Ca urmare a alterării sistemelor de transport transmembranar al Ca^{2+} concentraţia intracelulară a acestui ion creşte, ceea ce determină vasoconstricţie şi creşterea RVT, deci şi HTA.

În patogenia HTAE factorii genetici se pot realiza şi prin expresia patologică a genomului endoteliocitelor, în rezultatul căreia se micşorează elaborarea vasodilatatorilor endogeni, produşi de endoteliocite (monoxidului de azot, prostaciclinei, prostaglandinelor vasodilatatoare etc).

Un rol important în patogenia HTA are *hiperreactivitatea vasculară* – reacţie vasoconstrictorie exagerată la acţiunea stimulilor normali neurogeni sau umorali. Aceasta depinde de starea membranei miocitelor vasculare, concentraţuia Ca^{2+} în hialoloplasmă, interacţiunea dintre agonişti şi receptorii vasculari. Mai importante sunt anomaliile membranare, determinate genetic, cu alterarea pompelor ionice, din care cauză se tulbură transportul activ al Na^+ , K^+ , Ca^{2+}. Astfel, creşterea pe o perioadă prelungită a concentraţiei citoplasmatice a Ca^{2+} alterează ciclul fiziologic contracţie-relaxare cu reducerea relaxării şi creşterea tonusului vascular, ceea ce şi determină scăderea concentraţiei prag de substanţă vasoactivă, necesară pentru iniţierea vasoconstricţiei. Creşterea

reactivităţii vasculare poate fi şi la diminuarea răspunsului beta-receptorilor la stimulare cu agonişti şi (sau) creşterea răspunsului alfa-receptorilor vasculari la acţiunea substanţelor vasoconstrictoare.

În HTA se produc modificări esenţiale la nivelul arterelor şi arteriolelor.

La nivelul arterelor de calibru mediu şi a arteriolelor are loc "remodelarea musculară hipertensivă". Aceasta se manifestă prin hipertrofia musculaturii netede, determinate atât de creşterea tensiunii arteriale, cât şi de intensificarea activităţii simpatice şi creşterea topică şi în circulaţie a concentraţiei de adrenalină şi noradrenalină. Angiotensina II deasemenea stimulează creşterea fibrelor musculare netede vasculare. La ora actuală se consideră că Ag II se uneşte cu un receptor AgII tip I în vas şi ca rezultat are loc declanşarea unei cascade de reacţii biochimice care în cele din urmă activează expresia genelor, sinteza de proteine, mitogeneza şi hipertrofia.

În celula musculară netedă a vaselor Ag II activează FGF (*fibroblast growth factor*), PDGF(*platelet derived growth factor*) cu acţiune mitogenă precum şi TGF-Bi (*transforming growth factor – Bi*), care stimulează hipertrofia celulară şi modulează acţiunea mitogenă a FGF şi PDGF.

Remodelarea hipertensivă a vaselor include şi hiperplazia intimii, ceea ce reduce lumenul vascular, accentuând astfel creşterea rezistenţei periferice. Endoteliul vascular sintetizează un şir de substanţe biologic active endogene vasoactive, procoagulante şi anticoagulante, promotori ai creşterii celulare şi inhibitorii lor. Substanţele vasoactive elaborate de endoteliul normal (prostaciclina, monoxidul de azot (NO), heparinsulfatul) inhibă creşterea celulară şi contribuie la menţinerea structurii vasculare. Leziunile minimale endoteliale conduc la pierderea proprietăţii endoteliocitelor de a sintetiza inhibitori ai creşterii celulare. Astfel de leziuni şi disfuncţii endoteliale se produc în HTA, din care cauză în absenţa inhibitorilor creşterii celulare, Ag II exercită efecte directe de creştere a musculaturii netede vasculare.

Consecinţele HTA. În HTA creşte rezistenţa opusă ejecţiei sanguine, ceea ce determină suprasolicitarea prin rezistenţă a ventriculului stâng - *hiperfuncţia predominant homeometrică.*

HTA favorizează aterogeneza atât la nivelul vaselor mari elastice, cât şi la nivelul vaselor coronare, cerebrale şi renale. Leziunile vasculare la nivelul rinichilor determină ischemia renală care conduce la alterarea progresivă a structurilor şi funcţiei renale cu instalarea insuficienţei renale. Ca urmare a creşterii TA în vasele cerebrale poate surveni ruperea vaselor şi hemoragie intracerebrală. Valori presionale crescute pot determina apariţia edemului cerebral difuz şi dezvoltarea encefalopatiei hipertensive.

33.5.1.2. Hipertensiunile arteriale secundare (simptomatice).

Hipertensiunile simptomatice sunt consecinţele leziunilor primare ale unor organe sau sisteme fiziologice, implicate în menţinerea nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Cele mai răspândite HTA secundare sunt cele nefrogene (circa 14-20% din totalul HTA), endocrine (circa 3%), neurogene (circa 2%). HTA secundare pot să se dezvolte şi ca urmare a aportului excesiv alimentar de sare, administrarea preparatelor medicamentoase cu efect hipertensiv (adrenomimetice, hormoni tiroidieni, vasopresină, analogii sintetici ai mineralocorticoizilor).

Hipertensiunea arterială nefrogenă .

Se disting două forme de HTA nefrogene:

Hipertensiunea renovasculară (în ischemia renală)

Hipertensiunea renoprivă.

HTA renovasculară

Etiologie. Cauza acestei HT este hipoperfuzia renală de orice geneză: compresia arterelor renale de către o tumoare, cicatrice sau a ramurelor arterelor renale în glomerulonerite,

îngustarea sau obturarea vaselor renale de factori endovasculari.

Patogenie. Mecanismul de dezvoltare a HTA renovasculare în mod schematic poate fi prezentată în felul următor.

Sub acţiunea a mai multor factori (diminuarea volumului fluxului sanguin renal, recepţionată de volumoreceptorii celulelor aparatului juxtaglomerular, scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă a glomerulului renal sub 100 mmHg, scăderea vitezei de circulaţie a lichidului la nivelul zonei *macula densa*, diminuarea distinderii celulelor granulare - baroreceptorilor intrarenali, activarea simpatică în celulele aparatului juxtaglomerular creşte simţitor) producerea reninei. (Sistemul nervos simpatic prin activarea beta-adrenoreceptorilor celulelelor granulare renale nemijlocit stimulează sercreţia reninei).

Renina prezintă o enzimă care scindează angiotensinogenul (alfa–2 globulină serică, sintetizată în hepatocite) cu formarea decapeptidului angiotensina I (Ag I), care nu are efecte vasogene. Sub influienţa enzimei de conversie Ag I este scindată cu formarea octapeptidului, numit angiotensina II (Ag II). Procesul de conversie a Ag I în Ag II are loc predominant în plămâni (circa 50% de Ag II), în plasma sanguină şi interstiţiul renal (circa 10-20% de Ag II).

Angiotensina II este cea mai puternică substanţă vasoconstrictoare cunoscută în prezent. Efectul vasoconstrictor al ei depăşeşte de până la 40-100 ori efectul noradrenalinei. Angiotensina II este inactivată de angiotenzinaze.

Efectul vasoconstrictor (hipertensiv) al Ag II se realizează prin mai multe mecanisme: constricţia musculaturii netede la nivelul arteriolelor în teritoriul precapilar, activarea eliberărilor de catecolamine din terminaţiunile simpatice, creşterea sensibilităţii vaselor sanguine la catecolamine şi alte substanţe cu efect vasopresor.

La metabolizarea Ag II se formează angiotensina III (AG III) cu efect cronotrop pronunţat ceea ce conduce la creşterea frecvenţei cardiace, a debitului cardiac şi nivelului TA.

Pe lângă efectele enumerate Ag II stimulează elaborarea şi eliminarea aldosteronului, care potenţează reabsorbţia din urină primară a Na^+ - proces realizat prin activarea enzimei succinatdehidrogenaza. Creşterea concentraţiei sodiului în sânge măreşte presiunea osmotică a sângelui cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici şi elaborarea şi descărcări crescute în sânge a hormonului antidiuretic de către nucleele supraoptice hipotalamice. Hormonul antidiuretic creşte reabsorbţa apei şi conduce la creşterea volumului de lichid în patul vascular, ceea ce contribuie la creşterea TA sistolice, adică se dezvoltă hipertensiunea arterială.

Concentraţiile crescute de aldosteron creşte sensibilitatea vaselor la acţiunea agenţilor vasoconstrictori.

Astfel aldosteronul prezintă veriga efectoare finală al cascadei sistemului funcţional integru *renină-angiotensină-aldosteron.*

Hipertensiunea arterială renoprivă

Rinichii secretă o serie de substanţe cu proprietăţi vasodilatatoare, componente ale sistemului hipotensiv (depresor) al organismului, insuficienţa cărora conduc la instalarea hipertensiunii arteriale.

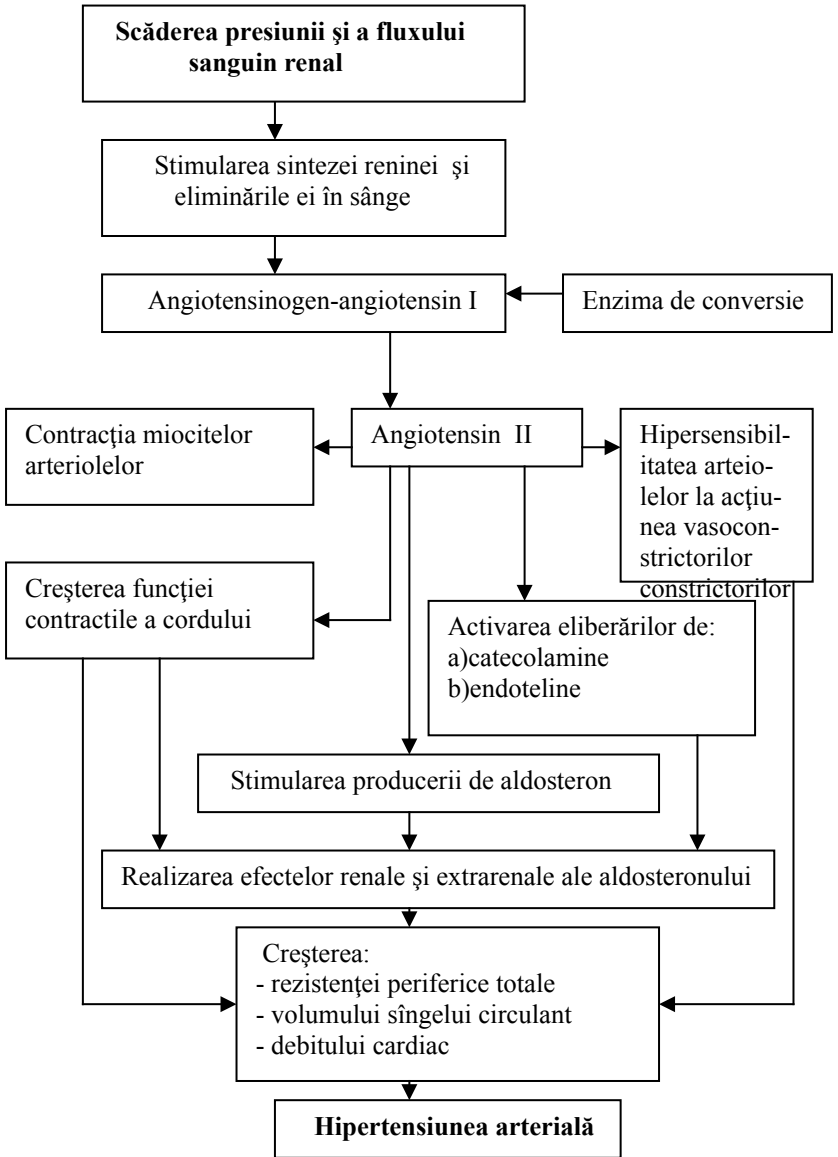

Scăderea presiunii şi a fluxului sanguin renal
Stimularea sintezei reninei şi eliminările ei în sânge
Angiotensinogen-angiotensin I
Enzima de conversie
Contracţia miocitelor arteriolelor
Angiotensin II
Hipersensibil-itatea arteio-lelor la acţiu-nea vasocon-strictorilor constrictorilor
Creşterea funcţiei contractile a cordului
Activarea eliberărilor de: a)catecolamine b)endoteline
Stimularea producerii de aldosteron
Realizarea efectelor renale şi extrarenale ale aldosteronului
Creşterea: - rezistenţei periferice totale - volumului sîngelui circulant - debitului cardiac
Hipertensiunea arterială

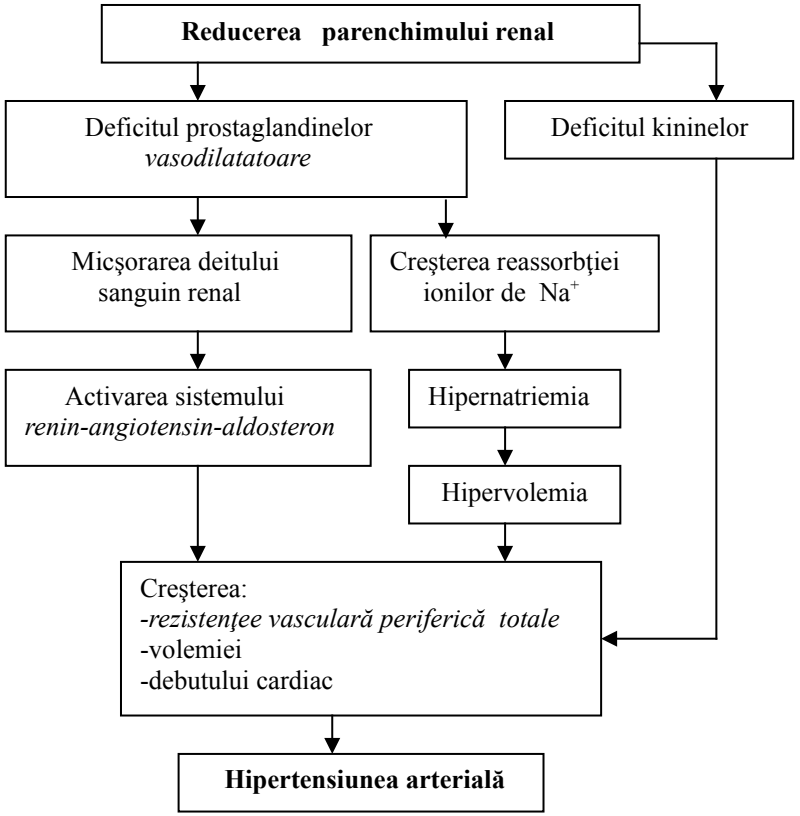
Fig. 33.6. Verigile patogenetice principale ale HTA nefrogene vasorenale

Etiologia. Cauza HTA renoprive este reducerea parenchimului renal şi secreţiei substanţelor cu efect hipotensiv. Reducerea parenchimului renal poate fi o consecinţă a extirpării unei porţiuni de rinichi, renectomiei unilaterale, necrozei rinichilor, nefrosclerozei difuze, hidronefrozei, polichistozei renale etc.

Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA renoprive constă în reducerea sintezei şi descărcărilor în sânge a factorilor cu efect antihipertensiv – prostaglandinelor şi kininogenelor.

Prostaglandinele se elaborează în celulele interstiţiale ale stratului medular, situate în regiunea sistemului contracurent multiplicator a rinichiului. Din cele două grupe de prostaglandine renale - PGA şi PGE, ultima este imediat degradată, din care cauză aceasta este implicată, în special, în reglarea hemodinamicii intrarenale. PGA, având o perioadă de înjumătăţire îndelungată, sunt implicate în reglarea TA sistemice. În ansamblu, componentele prostaglandinice şi kininice ale sistemului renal hipotensiv sunt apreciate ca antagonişti fiziologici ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Diminuarea efectului hipotensiv concomitent cu activarea sistemului vasopresor renal (R-Ag-Al), determină prevalenţa sistemelor hipertensive şi dezvoltarea HTA nefrogene persistente.



Gig.33.7 Verigile patogenetice principale ale HTA nefrogenă renoprive

Hipertensiunile arteriale endocrine

Hipertensiunile arteriale endocrine (endocrinogene, hormonal dependente) în principiu se dezvoltă prin participarea a două mecanisme.

Primul mecanism se realizează prin creşterea elaborării, increţiei şi (sau) a acţiunei hormonilor cu efect hipertensiv. Al doilea - prin creşterea sensibilităţii vaselor şi cordului la acţiunea acestor hormoni. Primul mecanism conduce la formarea HTA, iar al doilea - la "conservarea", stabilizarea nivelului crescut al TA în hipertensiuni arteriale de altă origine, inclusiv, HTAE. În HTA cu evoluţie cronică ambele mecanisme se realizează de regulă în ansamblu.

HTA în endocrinopatii ale suprarenalelor

Suprarenalele prezintă organul endocrin principal, care asigură reglarea nivelului tensiunii arteriale sistemice. Toţi hormonii glandelor suprarenale într-o măsură mai mare sau mai mică participă la reglarea TA, iar în patologie sunt implicaţi în formarea şi stabilizarea HTA.

Variantele principale ale HTA suprarenalice sunt cele "corticosteroidiene" şi cele "catecolaminice".

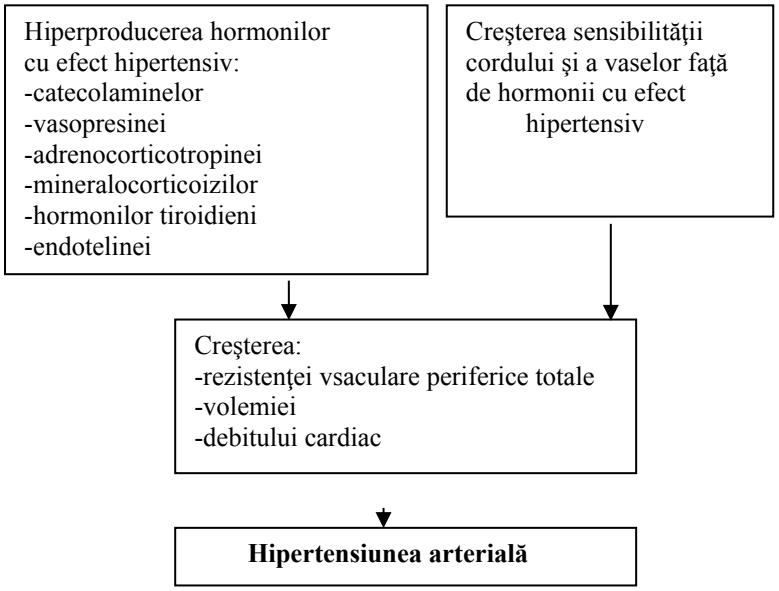


Fig.33.8. Mecanismele patogenetice generale ale HTA endocrine

Grupul de HTA corticosteroidiene include hipertensiunile provocate de hiperproducerea hormonilor mineralocorticosteroizi şi cele provocate de hiperproducerea hormonilor glucocorticosteroizi.

HTA mineralocorticoidiene sunt determinate în special de hiperproducerea aldosteronului.

Etiologie. Hiperaldosteronismul primar în majoritatea cazurilor se datoraeză unei tumoari hormonal active cu localizare în zona glomerulară a corticosuprarenalelor sau hiperplazia acesteia (sindromul Conn). *Hiperaldosteronismul secundar* este rezultatul activării secundare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de ex. în insuficienţa cardiacă, renală) sau a degradării insuficiente a aldosteronului cu acumularea acestuia (de ex., în insuficienţa hepatică).

Patogenie. Creşterea TA în hiperaldosteronism are loc predominant prin efectul renal al aldosteronului, care constă în final în hipervolemie, creşterea debitului cardiac şi HTA.

HTA prin exces de glucocorticoizi.

Etiologie. Cauza hipersecreţiei corticosteroizilor în majoritatea cazurilor prezintă hiperplazia sau tumoare hormonal activă a corticosuprarenalelor (în zona fasciculară) - corticosterom.

Patogenia. Mecanismul de dezvoltare a HTA în hipersecreţiei corticosteroizilor poate fi pus în legătură cu două efecte biologice ale glucorticoizilor.

Glucorticoizii activează sistemul nervos simpatic şi cresc reactivitatea vasculară la acţiunea agenţilor vasopresori. În plus, cortizolul stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, având ca consecinţă hiperactivitatea sistemului renină -angiotensină- aldosteron.

Gglucocorticoizii posedă şi efecte aldosteronice, ceea ce determină retenţia hidrosalină, creşterea volemiei şi a debitului cardiac, contribuind astfel la creşterea TA.

HTA catecolaminice se dezvoltă în rezultatul creşterii persistente de catecolamine în sânge (adrenalina, noradrenalina),.

Etiologie. Cauzele creşterii excesive a catecolaminelor în sânge de regulă sunt tumorile situate în medulosuprarenală (feocromocitom).

Patogenie. Noradrenalina stimulează în special alfa-adrenoreceptorii şi mai puţin beta-adrenoreceptori şi conduce la creşterea TA prin vasoconstricţie arteriolară şi creşterea rezistenţei periferice totale. Adrenalina stimulează atât alfa- cât şi beta-adrenoreceptorii, din care cauză se produce atât vasoconstricţie, cât şi creşterea lucrului inimii (pe seama efectelor cronotrop şi inotrop pozitiv) cu creşterea debitului cardiac. Aceasta şi determină HTA.

Rezultă deci că, în cazul în care în organism creşte în special nivelul adrenalinei, HTA este predominant sistolică asociată cu tahicardie. Dacă nivelul crescut al catecolaminelor este determinat în special de noradrenalină, HTA este sistolică-diastolică, dar cu tahicardie mai puţin pronunţată .

Catecolaminele, provocând constricţia arteriolelor aferente glomerulare determină (induc) scăderea presiunii de perfuzie în ele, şi, implicit, activarea sistemului R-Ag-Al. Includerea acestui mecanism potenţează HTA, contribuind la dezvoltarea HTA persistente.

HTA în hipertiroidii

Etiologia. Cauza dezvoltării stărilor hipertiroidiene şi consecutiv a HTA este hiperplazia sau o tumoare a tiroidei, însoţită de hiperproducerea şi eliberarea în sânge a excesului de hormoni tiroidieni iodaţi.

Patogenie. Baza dezvoltării HTA în hipertiroidii o constituie efectul cardiotonic al tiroxinei (T_4) şi triiodtironinei (T_3), care se manifestă prin creşterea marcată a debitului cardiac. Creşterea debitului cardiac se realizează prin tahicardia pronunţată (datorită efectului cronotrop pozitiv al T_4 şi T_3), care deseori ating 120-160 contracţii pe minut, precum şi prin majorarea volumului bătaie (datorită efectului inotrop pozitiv al hormonilor tiroidieni). În legătură cu aceasta HTA în hipertiroidii poartă un caracter hiperkinetic.

Hipertensiunea arterială în modificările compoziţiei sângelui

Modificările compoziţiei sângelui (creşterea masei şi vâscozităţii) la fel pot determina dezvoltarea HTA. Aşa de exemplu în boala Vaquez, în eritrocitoze secundare, hiperproteinemii şi alte situaţii similare nu rareori (25-50% din cazuri) se constată o creştere persistentă a TA. Cauzele HTA în aceste cazuri prezintă creşterea masei sângelui circulant (ceea ce determină creşterea reîntoarcerii sanguine spre inimă şi în consecinţă majorarea debitului cardiac) precum şi vâscozitatea mărită a sângelui. Vâscozitatea crescută a sângelui

exercită o rezistenţă suplimentară fluxului sanguin. Aceasta stimulează funcţia contractilă a miocardului, contribuind, astfel, la creşterea debitului cardiac ceea ce, posibil, potenţează dezvoltarea HTA.

Integral, analiza rezultatelor cercetărilor, consacrate problemei etiologiei şi patogeniei hipertensiunilor arteriale permit trasarea unor concluzii generale.

1. În pofida multitudinii factorilor cauzali şi complexităţii patogeniei, pot fi evidenţiate câteva mecanisme generale de formare a hipertensiunilor arteriale: neurogen (central şi reflexogen), endocrin, nefrogen şi hemic.

2.Variantele clinice particulare ale hipertensiunii arteriale foarte rar se dezvoltă cu includerea numai a unui singur mecanism de creştere a tensiunii arteriale. Dacă factorul etiologic nu este înlăturat la timp, în mecanismul de dezvoltare a HTA de regulă sunt antrenaţi şi alţi factori patogenetici, care contribuie la stabilizarea hipertensiunii.

3. În procesul de dezvoltare a HTA, la rând cu tulburarea mecanismelor fiziologice de reglare a circulaţiei şi valorilor presionale, se constată şi angajarea în proces a factorilor patogenetici.

Primul fenomen se constată de regulă la etapele iniţiale ale HTA, al doilea – la etapele de stabilizare a TA la nivel crescut, hipertensiv. Din aceste mecanisme fac parte, în special, formarea situaţiei hiperactive (dominanţei de excitaţie) la diferite etaje de reglare a TA sistemice, creşterea sintezei şi eliminărilor în sânge a factorilor cu acţiune hipertensivă la rând cu reducerea celor cu efect hipotensiv, diminuarea până la epuizare a sistemelor hipotensive de reglare a presiunii arteriale, creşterea excesivă a sensibilităţii pereţilor vasculari la acţiunea factorilor hipertensivi.

În mecanismul de instalare a hipertensiunilor arteriale o importanţă esenţială are nu numai activarea sistemelor presorii sau a factorilor cu efect hipertensiv, dar şi reducerea activităţii sistemelor şi acţiunii agenţilor depresori. Mai frecvent rolul incipient în dezvoltarea HTA se atribuie prevalenţei mecanismelor hipertensive.

33.5.2. Hipertensiunea în circulaţia mică.

Circulaţia pulmonară se deosebeşte de circulaţia sistemică prin presiunea mai joasă a sângelui. În situaţii fiziologice presiunea sistolică în artera pulmonară constituie 20-25 mmHg, iar presiunea medie - 10-17mm Hg, ceea ce constituie doar 1/6 din presiunea arterială sistemică. Deoarece debitul sanguin pulmonar este egal cu debitul sanguin din circulaţia sistemică, rezistenţa totală din circulaţia pulmonară este de aproximativ 6-8 ori mai mică decât rezistenţa din circulaţia sistemică. Respectiv şi lucrul mecanic al ventriculului drept este mai mic, comparativ cu lucrul ventriculului stâng, deacea musculatura ventriculul drept este mai puţin dezvoltată.

În circulaţia pulmonară se diferenţiază presiunea sanguină în arborele *trunchiului pulmonar* (precapilară) şi presiunea sanguină în *venele pulmonare* (postcapilară). Hipertensiunea pulmonară prezintă creşterea presiunii sanguine în trunchiul pulmonar (presiunea precapilară) peste 30 mm Hg, iar a presiunii medii peste 20 mm Hg. În majoritatea cazurilor hipertensiunea pulmonară este secundară unor afecţiuni difuze ale plămânilor.

Etiologie. Factorii cauzali care provoacă hipertensiunea pulmonară pot fi: scăderea presiunii parţiale a oxigenului în alveole, embolia ramurilor arterei pulmonare sau obturarea capilarelor pulmonare, creşterea presiunii în capilarele venei pulmonare, procese patologice în parenchimul pulmonar (fibroza pulmonară), creşterea excesivă a debitului sanguin pulmonar.

Factorul principal care determină hipertensiunea arterială pulmonară este creşterea rezistenţei opuse ejecţiei sanguine din ventriculul drept. Acest fenomen se produce prin mai multe mecanisme:

1)vasoconstricţia pulmonară reflexă;
2) reducerea anatomică a patului vascular pulmonar;
3) obstrucţia vaselor prin factori endovasculari;
4) creşterea debitului pulmonar;
5) scăderea elasticităţii vaselor pulmonare;
6) compresia vaselor pulmonare prin factori extravasculari.

Spasmul reflex al vaselor trunchiului pulmonar survine în suprasolicitări emoţionale, stres, embolia unei ramuri a arterei pulmonare, în hipoxie alveolară (reflexul Euler-Liljestrand). Prin includerea acestui reflex se explică hipertensiunea pulmonară la persoanele ce locuiesc la altitudini.

La etapele iniţiale hipertensiunea pulmonară provocată de hipoxie se dezvoltă ca urmare a spasmului reflex al vaselor. Ulterior, pe măsura dezvoltării mecanismelor compensatorii de lungă durată la hipoxie, se includ alţi factori patogenetici, orientaţi spre creşterea presiunii în vasele pulmonare: hipertrofia

musculaturii ventriculului drept, ca urmare a creşterii îndelungate a tonusului vaselor se dezvoltă hipertrofia tunicii musculare a vaselor pulmonare, policitemia absolută cu creşterea vâscozităţii sângelui. Efectul vasoconstrictor al hipoxiei hipobarice poate fi potenţat de temperatura scăzută a aerului la altitudini prin activarea sistemului simpato-adrenal.

Constricţia reflexă a arteriolelor pulmonare (reflexul Китаев) se produce în toate cazurile de stază venoasă şi creştere a presiunii în venele pulmonare (hipertensiune postcapilară) – în compresia a venelor pulmonare de o tumoare, în stenoza sau insufisienţă mitrală, insuficienţă ventriculară stânga de orice etiologie. Acest reflex, orientat spre micşorarea reîntoarcerii venoase spre inima stângă şi preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar, totodată măreşte rezistenţa opusă circulaţiei în artera pulmonară, contribuind la instalarea hipertensiunii pulmonare.

Reducerea anatomică a patului vascular pulmonar se produce în afecţiunele parenchimului pulmonar (fibroză pulmonară, emfizem, silicoză, tuberculoză).

În toate aceste cazuri scade capacitatea totală a arborelui trunchiului pulmonar, elasticitatea vaselor, ceea ce face imposibilă mobilizarea de noi teritorii vasculare în caz de creştere a debitului pulmonar (de exemplu la efort fizic), din care cauză tensiunea în artera pulmonară creşte.

Creşterea rezistenţei opuse ejecţiei sistolice are loc şi la obstrucţia vaselor pulmonare prin *factori endovasculari* (trombembolism pulmonar). În trombembolismul pulmonar are loc creşterea bruscă a presiunii sanguine în trunchiul pulmonar. Aceasta provoacă excitarea baroreceptorilor vaselor pulmonare şi includerea reflexului Schwiegk-Парин, pentru care este caracteristic: scăderea presiunii arteriale sistemice, bradicardie, repleţiune sanguină splenică cu splenomegalie şi vasodilataţie în muşchii scheletici. Acest reflex protectiv, orientat spre diminuarea fluxului sanguin în mica circulaţie şi preîntâmpinarea dezvoltării edemului pulmonar, în unele cazuri (în care reflexul este foarte manifest) poate conduce la stop cardiac şi moarte.

Hipertensiunea în mica circulaţie poate să se dezvolte şi la creşterea *debitului pulmonar.*

Se ştie că distensibilitatea vaselor pulmonare este foarte mare, din care cauză creşterile considerabile ale debitului pulmonar sunt atenuate şi nu produc hipertensiuni arteriale în mica circulaţie. Hipertensiunea pulmonară de debit se dezvoltă numai în cazul, în care debitul pilmonar în repaus depăşeşte cel normal cel puţin de trei ori şi această condiţie este de lungă durată. Astfel de situaţii se constată în cardiopatii congenitale, însoţite de şunt important stânga-dreapta (de exemplu în defecte septale, persistenţa canalului arterial etc.)

Consecinţe. Creşterea de lungă durată a presiunii în circulaţia pulmonară are ca urmare hipertrofia şi dilatarea ventriculului drept, cardioscleroza consecutivă ceea ce defineşte *cordul pulmonar*

Hipertrofia şi dilatarea ventriculului drept provoacă deplasarea în timpul sistolei a septului interventricular spre ventriculul stâng, din care cauză se tulbură funcţia diastolică a ventriculului stâng.

În urma dilatării excesive a ventriculului drept inelul fibros tricuspidian se lărgeşte, din care cauză apare insuficienţa tricuspidiană funcţională.

Diminuarea debitului ventriculului drept antrenează tulburări metabolice în tesuturi cu hipoxie, hipercapnie şi acidoză metabolică.

33.5.3. Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială prezintă o scădere persistenză a tensiunii arteriale sub valorile 110/65 mm Hg. În hipotensiune arterială vasogenă scăderea persistentă a tensiunii arteriale este determinată predominant de micşorarea tonusului vaselor de tip rezistiv.

În prezent se distinge *hipotensiune arterială fiziologică şi patoligică*.

Hipotensiunea arterială fiziologică nu se asociază cu alte devieri de la normă şi este apreciată ca o variantă individuală normală a tensiunii arteriale.

Se consideră că în hipotensiune arterială fiziologică reglarea tensiunii arteriale se realizează la nivel mai jos comparativ cu cel obişnuit. Astfel de hipotensiune mai frecvent se constată la indivizi cu fenotipia constituţională astenică. Hipotensiunea arterială fiziologică de asemenea se constată la sportivii, care practică antrenamente permanente, locuitorii regiunilor alpine, tropicale, transpolare.

33.5.3.1. Hipotensiunea arterială patologică

Hipotensiunea arterială patologică poate fi acută şi cronică.

Hipotensiunea arterială patologică acută se constată în insuficienţa vasculară acută, în hipovolemii severe, la reducerea brutală a debitului cardiac.

Insuficienţa vasculară acută se caracterizează prin prăbuşirea tensiunii arteriale şi venoase.

Etiologie. Insuficienţa vasculară acută nu este o entitate nozologică. Ea poate aparea brusc, fiind o complicaţie în cadrul evoluţiei nefavorabile a proceselor morbide deacum existente. Scăderea rezistenţei vasculare totale poate apărea la acţiunea asupra vaselor rezistive şi de capacitanţă a diferitor agenţi patogeni: intoxicaţiile infecţioase şi neinfecţioase, remediile medicamentoase, utilizate neadecvat (adrenoblocatori şi adrenolitice), excesul substanţelor biologic active (histaminei, adenozinei,serotoninei, razele ionizante, radicalii liberi, hipoxia, tulburările endocrine (insuficienţa suprarenalelor) etc.

Scăderea bruscă a rezistenţei periferice totale poate apărea şi în legătură cu stimularea excesivă a zonelor reflexogene depresorii şi creşterii influienţelor parasimpatice asupra vaselor, sau în legăturaă cu inhibiţia neuronilor presori ale centrului cardiovasomotor.

În cadrul insuficienţei vasculare acute, din cauza incompetenţei vaselor, scăderea dramatică a tensiunii arteriale nu poate fi compensată prin vasoconstricţie regională.

Patogenie. În insuficienţa vasculară în urma dilataţiei reflexe rapide a patului vascular se tulbură corelaţia dintre capacitanţa patului vascular şi debitul cardiac ceea ce, la rând cu scăderea tonusului vascular, şi mai mult contribiue la scăderea tensiunii arteriale.

Agenţii cauzali micşorează rezistenţa periferică totală a vaselor prin diminuarea tonusului neurogen şi miogen a lor, la fel şi prin scăderea reactivităţii vaselor la acţiunea agenţilor presori.

De meţionat, că în insuficienţa vasculară acută tulburările echilibrului hemodinamic se datoresc nu numai pierderii tonusului vascular, dar şi tulburărilor funcţiei inimii atât sistolice cât şi diastolice.

Manifestări. Insuficienţa circulatorie cauzată de disfuncţie vasculară se caracterizează prin:

-scăderea presiunii arteriale, atât sistolice, cât şi diastolice;

-scăderea volumului bătaie şi a minut-volumului;

-scăderea presiunii venoase (fără stază venoasă);

-micşorarea vitezei circulaţiei sângelui;

-scăderea volumului sângelui circulant ca urmare a depozitării sângelui şi extravazării lichidului.

Insuficienţa vasculară acută constituie mecanismul patogenetic de bază al şocului şi colapsului vasogen.

Colapsul. Colapsul, la rând cu şocul şi coma, prezintă o situaţie extremală, care ameninţă direct viaţa şi impune măsuri terapeutice de urgenţă

În medicina practică mai utilizată este clasificarea colapsului în baza factorului etiologic care îl provoacă. Dat fiind, că tensiunea arterială este determinată de rezistenţa vascuşlară totală, de volumul sângelui circulant şi debitul cardiac, colapsul poate să se dezvolte şi prin următoarele mecanisme patogenetice: scăderea bruscă a rezistenţei vascuşlare totale, de reducerea volumului sângelui circilant şi de scăderea brutală a debitului cardiac. Astfel se deosebesc: colapsul vasogen, hemoragic, cardiogen, infecţios, toxic, actinic, hipertermic, pancreatic, ortostatic, endocrin etc.

Scăderea rezistenţei vascuşlare totale este consecinţa insuficienţei vasculare acute.

Scăderea absolută a volemiei poate fi determinată de pierderi de sânge în hemoragii, plasmoragii (în combustii), deshidratarea organismului de orice origine (aport hidric insuficient, diaree, hiperhidroză, vomă incoercibilă, poliurie masivă)

Reducerea primară a debitului cardiac poate fi o consecinţă a insuficienţei cardiace acute în infarct miocardic, tamponade, în unele aritmii, infecţii şi intoxicaţii grave şi alte situaţii patologice, care conduc la scăderea funcţiei contractile a cordului, sau la diminuarea întoarcerii venoase şi respectiv la scăderea volumului sistolic. În acest caz colapsul prezintă o manifestare a insuficienţei cardiace acute.

Tulburarea funcţiilor fiziologice în insuficienţa vasculară

Insuficienţa circulatorie acută de regulă survine brusc, cu tulburări grave ale circulaţiei centrale şi periferice, cu redistribuirea sângelui. Sângele se acumulează la periferie şi în depozitele de sânge. Cum a fost menţionat mai sus, în insuficienţa vascusară se produc tulburări grave ale circulaţiei sistemice, caracterizate prin micşorarea volumului sângelui circulant şi a vitezei circulaţiei sanguine, creşterea depozitării sângelui, diminuarea reîntoarcerii venoase spre

inimă, prăbuşirea tonusului arteriolelor şi venelor, scăderea bruscă a rezistenţei periferice totale a vaselor. Scăderea generală a tonusului vascular nu poate fi compensată prin constricţia vaselor într-o anumită regiune a organisnmului din cauza areactivităţii vaselor la influienţe vasopresorii. Tahicardia, care se instalează ca o reacţie de compensare a hipoxiei, agravează şi mai mult situaţia, deoarece în tahicardie timpul umplerii diastolice se reduce, ceea ce şi mai mult scade volumul enddiastolic.

Consecutiv scăderii presiunii de perfuzie, circulaţia sanguină la nivelul patului microcirculator încetineşte, şi sângele stagnează în capilare. În astfel de situaţii apare hipoxia de tip circulator, având ca consecinţă tulburări metabolice, creşterea permeabilităţii membranelor vasculare şi extravazarea lichidului cu acumularea lui în spaţiile interstiţiale. Pierderile considerabile ale lichidului intravascular agravează şi mai mult hipovolemia. Hemoconcentraţia, care se produce consecutiv extravazării lichidului, şi înrăutăţirea proprietăţilor reologice ale sângelui pot să contribuie la agregarea hematiilor şi a plachetelor sanguine, cu dezvoltarea ulterioară a stazei şi apariţia microtrombilor, sindromului de coagulare intravasculară desiminată (CID).

În rezultatul hipotensiunii arteriale pronunţate scade presiunea de filtrare în rinichi, apare oliguria sau chiar anuria, cu instalarea insuficienţei renale acute de origină extrarenală.

În insuficienţa vasculară acută are loc depozitarea sângelui în vasele de capacitanţă, din care cauză volumul sângelui circulant scade, scade reîntoarcerea venoasă spre inimă şi umplerea diastolică a cordului. Ca urmare a scăderii volumului enddiastolic extinderea miofibrilelor în diastolă este insuficientă, ceea ce conduce la scăderea forţei de contracţie a inimii. Diminuarea proprietăţilor contractile ale miocardului se produc şi din cauza insuficienţei circulaţiei coronariene, care se datoreşte scăderii considerabile a presiunii în aortă în timpul diastolei. Toate asestea conduc la scăderea volumului bătaie şi a debitului cardiac şi, implicit, la insufiicienţa circulatorie.

În urma hiopoperfuziei cerebrale, în colaps se constată tulburări ale funcţiei sistemului nervos central : stare de inhibiţie generală, slăbiciune, slăbirea vederii, vîjiituri în urechi, dilatarea pupilelor, uneori greţuri, vomă, convulsii. În unele cazuri se pierde conoştinţa.

Hipotensiunea arterială patologică cronică

Hipotensiunea arterială cronică patologică poate fi primară – *distonie neurocirculatorie de tip hipotensiv* şi *secundară* (simptomatică).

Mai frecvent se întâlneşte *hipotensiunea arterială simptomatică.*

Etiologie. Hipotensiunea arterială simptomatică prezintă o consecinţă a afecţiunilor cardiace (vicii, miocardite, infarct miocardic), encefalice (contuzii), pulmonare (pneumonie crupoasă), hepatice (hepatită, icter mecanic), endocrine (Boala Addison), precum şi a intoxicaţiilor endo- sau exogene.

Patogenie. Ţinând cont că tensiunea arterială depinde de debitul cardiac, volumul sângelui circulant şi tonusul vaselor rezistive, în plan patogenetic sunt posibile trei variante hemodinamice principale de producere a hipotensiunii arteriale:

prin insuficienţa contractilităţii cardiace;

prin reducerea volumului de sânge circulant;

prin scăderea tonusului vaselor rezistive.

În cazuri concrete patogenia hipotensiunii arteriale secundare prezintă particularităţi specifice, în care unul sau câţiva din aceşti factori patogenetici joacă un rol primordial.

Originea hipotensiunii arteriale neurocirculatorii (primare) este încă puţin elucidată. Se consideră că factorul patogenetic al acestei forme de hipotensiuni prezintă suprasolicitarea proceselor nervoase corticale principale (excitaţiei şi inhibiţiei), dizechilibrarea lor cu prevalenţa inhibiţiei. Această inhibiţie se răspândeşte şi asupra formaţiunilor subcorticale (vegetative), inclusiv şi asupra centrului vasomotor. Diminuarea influenţelor vasoconstrictorii, determinate de prevalarea proceselor inhibitoare în centrul vasomotor, prezintă cauza nemijlocită a scăderii tonusului vaselor de tip rezistiv, scăderii rezistenţei periferice şi a tensiunii arteriale .

Fundalul constituţional leptosom (astenic), pentru care este caracteristic predominarea influenţelor colinergice, prezintă terenul dezvoltării hipotensiunii arteriale primare.

O variantă clinică a hipotensiunii arteriale prezintă *hipotensiunea ortostatică*, caracterizată prin scăderea bruscă a tensiunii arteriale la schimbarea poziţiei corpului din clinostatism în ortostatism.

Patogenia hipotensiunii arteriale cronice patologice. Alterarea mecanismelor, care reglează tonusul vascular conduc la scăderea tonusului arteriolelor, lărgirea lumenului lor, scăderea rezistenţei vasculare periferice şi scăderea tensiunii arteriale.

Datorită scăderii tonusului arteriolelor o mare parte de sânge stagnează în jumătatea inferioară a corpului, în special în capilarele teritoriului splanchnic şi a membrelor, din care cauză are loc micşorarea reîntoarcerii venoase spre inimă. Ca urmare a depozitării sângelui în aceste teritorii, scade volumul sângelui circulant – minus decompensare circulatorie.

Datorită micşorării întoarcerii venoase umplerea diastolică a ventriculilor devine insuficientă, ceea ce conduce la reducerea volumului bătae.

Scăderea tensiunii arteriale sub limitele normale, prin intermediul baroreceptorilor, activează centrii cardiovasculari din bulb, stimulând astfel sistemul nervos simpatic. Aceasta conduce la tahicardie şi vasoconstricţie periferică, care vizează irigarea suficientă a organelor de importanţă vitală. Datorită tahicardiei, în majotitatea cazurilor, hipotensiunea arterială cronică este însoţită de creşterea debitului cardiac. Însă toate aceste măsuri nu sunt suficiente pentru redresarea tensiunii arteriale.

Ca urmare a scăderii tensiunii arteriale are loc reducerea irigaţiei cerebrale, diminuarea presiunii hidrostatice în glomerulii renali şi presiunii efective de filtrare, având ca consecinţă oligurie, iar în cazuri serioase anurie cu evoluţie spre insuficienţă renală

34. FIZIOPATOLOGIA RESPIRAŢIEI EXTERNE

34.1. Dereglările ventilaţiei pulmonare.

34.1.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor ventilaţiei pulmonare.

34.1.1.1.Procese patologice integrale şi modificarea compoziţiei sângelui.

34.1.1.2. Procese patologice în arcul reflex respirator

34.1.1.3.Procese patologice în cutia toracică. Restricţia pulmonară extraparenchimală.

34.1.1.4.Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricţia pulmonară intraparenchimală.

34.1.1.5. Obstrucţia căilor aeroconductoare superioare.

34.1.1.6. Obstrucţia căilor aeroconductoare inferioare.

34.1.2.Manifestările şi consecinţele dereglării ventilaţiei pulmonare.

34.2. Dereglările difuziei gazelor în plămâni

34.2.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.

34.3. dereglările perfuziei sanguine a plămânilor

34.3.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare.

34.4. Dereglările transportului gazelor

34.4.1.Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor tansportului oxigenului şi a dioxidului de carbon.

Sistemul respirator reprezintă totalitatea de structuri anatomice cu funcţie integrală de asigurare a organismuli cu oxigen şi eliminarea din organism a dioxidului de carbon. Sistemul respirator include: aparatul nervos (receptorii nervoşi, căile aferente, centrul respirator, căile eferente), muşchii respiratori (intercostali interni şi externi, diafargmul, muşchii auxiliari), cutia toracică (vertebre, coaste, stern), pleura, plămânii (căile aeroconductoare, parenchimul pulmonar), circulaţia sanguină pulmonară.

Funcţia de bază a sistemului respirator este *respiraţia externă*, realizată prin câteva procese: ventilaţia pulmonară, schimbul de gaze alveolo-capilar, perfuzia plămânilor cu sânge şi transportul gazelor spre / de la ţesuturi. Utilizarea

oxigenului în procesele celulare se numeşte *respiraţia internă* (respiraţia celulară).

Respiraţia externă poate fi alterată de diferite procese patologice tipice extrapulmonare şi pulmonare.

Procesele patologice extrapulmonare includ procesele patologice integrale (dismetabolismele, dishomeostaziile hidrice, electrolitice, acido-bazice, dizoxiile, distermiile) şi procesele patologice tipice localizate în sistemele organismului - sistemul nervos central (traumatisme, hipertensiune intracraniană, edem cerebral, ictus, tumoare, inflamaţie, congestie, ischemie, anoxie, modificarea excitabilităţii centrului respirator), sistemul glandelor endocrine (hiper- şi hipotireoidism, hiper- şi hipocorticism, hiper- şi hipoinsulinism), sistemul cardio-vascular (insuficienţa circulatorie în circulaţia mică şi mare, hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară), rinichi (insuficienţa renală), ficatul (insuficienţa hepatică), sistemul

Tabelul 34.1.

Procesele patologice tipice şi manifestările specifice respiratorii

***Procese patologice* tipice**	***Manifestări* specifice *în aparatul respirator***
Procese patologice extrapulmonare	
Procese patologice integrale: coma cerebrală, endocrinopatii, insuficienţa circulatorie, hepatică, renală, dismetabolisme, dishomeostazii electrolitice, hidrice, acido-bazice, distermii, dizoxii	Dereglări **reactive** ale ventil dispnee, hiperventilaţie, hipove respiratorie, hipercapnie, respi apnee- **Insuficienţă respiratorie ce**
Procese patologice în arcul reflex respirator – întreruperea transmiterii impulsurilor la nivelul receptorilor, căilor aferente, centrului respirator, căilor eferente bulbo-spinale, nervilor intercostali şi diafragmali	Dereglări **centrale** ale ventil dispnee, hipoventilaţie, hipox hipercapnie, respiraţie periodică, **insuficienţă respiratorie ce**
Procese patologice în joncţiunile neuromusculare, pareze şi paralizii, contracturi ale muşchilor intercostali şi diafragm	
Procese patologice în scheletul cutiei toracice: deformaţii, osificarea cartilajelor, anchiloză, rigiditate, reducerea elasticităţii şi complianţei	Dereglări **restrictive** pulmonare**:** hipoventilaţie, hipoxie hipercapnie, acidoză respiratorie **insuficienţă respiratorie re**
Procese patologice în pleură: efuzie pleurală, aderenţe pleurale, dezermetizarea cavităţii pleurale, hipertensiune intrapleurală	
Procese patologice în circulaţia mică: hipoperfuzia pulmonară, hipertensiunea pulmonară	Dereglările **perfuziei pulmo** dereglarea transportului gaze **hipoxie circulatorie**
Procese patologice în sistemul sanguin: hemoglobinopatii, enzimopatii, anemii	Dereglările **transportului ga** **hipoxie anemică**
Procese patologice pulmonare	

Procese patologice în *căile aeroconductoare superioare*: inflamaţie, cicatrizare, obstruare, stenozare, compresie Procese patologice în *căile aeroconductoare inferioare:* inflamaţie, spasm, stenozare, obstruare	Dereglări **obstructive** pulmonare**:** hipoventilaţie, hipoxie respiratorie, asfixie - **insuficienţă respiratorie obstructivă**
Procese patologice în *parenchimul pulmonar*: inflamaţie, sclerozare, distrucţie, edem, imbibiţie, emfizem, atelectazie, reducerea suprafeţei alveolare	Dereglarea **difuziei alveolo-capilare!** Hipopxie respiratorie fără hipercapnie - **Insuficienţă respiratorie restrictivă**

sanguin (hemoglobinopatii, anemii), aparatul musculo-scheletal (contractura şi paralizia musculaturii respiratorii), pleura (hipertensiune intrapleurală, efuzie pleurală, aderenţe, pneumo-, hidro- şi hemotorax). De menţionat, că procesele patologice extrapulmonare conduc la dereglarea respiraţiei externe în condiţiile păstrării plămânilor în stare intactă.

Procesele patologice pulmonare includ afecţiunile căilor respiratorii superioare (inflamaţie, tumoare, corpi străini, compresie, stenozare, obstruare, cicatrizare), căilor respiratorii inferioare (inflamaţie, spasm, edem, stenozare), parenchimului pulmonar (inflamaţie, congestie,edem, sclerozare, imbibiţie, infarct, distres respirator, distrucţie cu reducerea suprafeţei totale de difuzie).

Manifestările specifice ale proceselor patologice extrapulmonare şi pulmonare includ modificări ale respiraţiei externe cu geneză *centrală* (în afecţiunile aparatului nervos), *reactivă* (răspuns la dishomeostaziile generale şi procesele patologice exrapulmonare), *restrictivă* (în procesele patologice localizate în cutia toracică, muşchii respiratori, pleură, parenchimul pulmonar), *obstructivă* (în procesele patologice localizate în căile aeroconductoare), *perfuzională* şi de *transport* al gazelor.

Procesele patologice tipice şi manifestările specifice respiratorii sunt sumarizate în tabelul 1.

Patogenia generală a proceselor patologice tipice este expusă în compartimentele respective din "Fiziopatologia generală". În compartimentul prezent vor fi expuse în ordine succesivă *procesele patologice* care alterează ventilaţia pulmonară, difuzia alveolo-capilară, perfuzia pulmonară şi transportul gazelor şi *manifestările respiratorii* ale acestor procese .

DEREGLĂRILE VENTILAŢIEI PULMONARE.

Ventilaţia pulmonară reprezintă schimbul de aer dintre atmosferă şi spaţiul alveolar şi include procesul de inspiraţie şi expiraţie. Ventilaţia asigură vehicularea convecţională a aerului din atmosferă în alveole şi în sens opus - din alveole în atmosferă.

Inspiraţia constă dintr-un lanţ de procese: excitarea centrului inspirator, contracţia muşchilor inspiratori, expansia cutiei toracice, tranzitul aerului atmosferic prin căile aeroconductoare, umplerea şi extinderea alveolelor pulmonare. Expiraţia se efectuează în mod pasiv sau activ.

Respiraţia externă este regllată de centrul respirator. Centrul respirator constă din centrul pontin pneumotactic, centrul inspirator şi centrul expirator, ultimii situaţi în bulbul rahidian. O capacitate remarcabilă a neuronilor centrului respirator este caracterul spontan (automat) de generare ritmică a impulsurilor nervoase în lipsa excitanţilor din mediul ambiant sau cel intern.. Succesiunea proceselor inspiraţie-expiraţie este asigurată de relaţiile reciproc antagoniste dintre neuronii inspiratori şi cei expiratori - excitaţia inspiratorilor inhibă expiraţia şi vice versa. Impulsurile parvenite de la receptorii periferici (hemoreceptorii patului vascular, interoreceptorii musculari şi scheletici) şi acţiunea directă asupra centrului respiraor ale excitanţilor chimici doar modulează excitabilitatea centrului respirator, modificând frecvenţa şi amplitudinea respiraţiei.

Impulsurile nervoase generate de neuronii inspiratori transmise prin căile eferente medulo-spinale predominant spre motoneuronii spinali segmentari cervicali C_4, (inervează diafragmul) şi cei toracali T_1-T_{12} (inervează muschii intercostali externi) iniţiază inspiraţia. Joncţiunea neuro-musculară este colinergică. Contracţia musculaturii inspiratorii rezultă excursia (expansia) cutiei toracice în toate direcţiile: sagitală (îndepartarea sternului de coloana vertebrală), frontală (ridicarea unghiurilor costale în poziţie orizontală) şi longitudinală (aplatisarea diafragmului). Rezultanta expansiei cutiei toracice este mărirea în volum a acesteia. Plămânii nu contacteaza direct cu pereţii cutiei toracice, fiind separaţi de aceştea printr-o cavitate virtuală (cavitatea pleurală) - un spaţiu capilar umplut cu o cantitate mică (cca 1 ml) de lichid lubrifiant, care

asigură o alunecare uşoara a foiţelor pleurei. Presiunea în cavitatea ermetică intrapleurală este permanent mai scăzută (negativă) decât cea atmosferică cu deviaţii în diferite faze ale respiraţiei: la inspiraţie diferenţa constituiee 6-8 cm a coloanei de apă, iar la expiraţie - 3-5 cm de apă. Din cauza presiunii negative create în cavitatea pleurală la inspiraţie plămânii vor urma excursiile cutiei toracice, spaţiile alveolare se lărgesc creând o presiune negativă în alveole comparativ cu cea atmosferică. Gradientul de presiune dintre atmosferă şi alveolele pulmonare (cu un exces de presiune în atmosferă) antrenează pătrunderea aerului atmosferic în alveole până la egalarea presiunii intraalveolare cu cea atmosferică. Paralel cu umplerea alveolelor cu aer are loc extinderea pereţilor alveolari cu excitarea mecanoreceptorilor situaţi aici. Impulsurile nervoase generate de mecanorceptori prin feed-back inhibă centrul inspirator, ceea ce întrerupe inspiraţia.

Expiraţia se poate efectua atât în mod pasiv, cât şi în mod activ. La persoanele sănătoase în repaus expiraţia se efectuează în mod pasiv. Forţele, care asigură expiraţia pasivă sunt multiple. Lichidul pleural posedă o tensiune superficială orientată spre centrul cutiei toracice (forţa centripetă), care împreună cu forţa de gravitaţie (greutatea toracelui ridicat la inspiraţie), elasticitatea muşchilor, cartilajelor şi reculul elastic al alveolelor pulmonare reîntorc cutia toracică la configuraţia şi volumul din repaus, comprimând plămânii şi formând un gradient de presiune dintre alveole şi atmosferă cu un exces de presiune în alveole. Aceasta duce la ieşirea aerului alveolar în atmosferă - astfel se efectuează expiraţia pasivă.

Tabelul 34.2. Indicii statici şi dinamici ai rtespiraţieiexterne

Indicii statici ai respiraţiei externe	**Valorile indicilor respiraţiei**
Capacitatea totala a plămânilor	5,97 litri
Capacitatea vitală	4,78 litri
Volumul respirator	O,5 litri
Rezerva inspiratorie	3,28 litri
Rezerva expiratorie	0,98 litri
Volumul rezidual	1,19 litri
Indicii dinamici ai respiraţiei externe	
Frecvenţa respiraţiei în repaus	16 mişcări / minurt
Torentul expirator maximal	500 litri / minut
Viteza maximală inspiratorie	300 litri /minut
Capacitatea maximală respiratorie	130 litri /minut
Minut-volumul ventilaţiei alveolare în repaus	4,9 litri m/inut
Minut-volumul ventilaţiei spaţiului mort anatomic	2,1 litri / minut

Expiraţia activă (voluntar sau în hipoxemie) se efectuează prin contracţia muşchilor expiratori (intercostali interni şi muşchii peretelui abdominal). Contracţia muşcilor intercostali interni exercită forţe antagoniste muşchilor intercostali externi, ceea ce duce la retracţia în volum a cutiei toracice. Contracţia muşchilor peretelui abdominal măreşte presiunea intraabdominală, ceea ce deplasează splanhniile şi diafragmul în interiorul cutiei toracice. Ambele efecte măresc presiunea intratoracală, asigurând gradientul pozitiv de presiune şi ieşirea forţată a aerului alveolar în atmosferă. După expiraţie urmează pauza respiratorie (apnee), cu care se încheie ciclul respiraţiei externe.

Ventilaţia pulmonară este caracterizată de doi parametri: amplitudinea (profunzimea) şi frecvenţa respiraţiei. Capacităţile ventilatorii ale plămânilor sunt determinate de particularităţile anatomice ale aparatului respirator şi sunt estimate printr-o serie de parametri: indicii statici şi indicii dinamici.

Indicii statici şi dinamici ai respiraţiei la bărbaţii tineri sănătoşi (valori medii) sunt prezentaţi în tabelul 2.

34.1.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor ventilaţiei pulmonare. Cauzele generale ale dereglărilor ventilaţiei pulmonare sunt diferirte procese patologice tipice localizate atât în însăşi plămănii (procese patologice pulmonare), cât şi extrapulmonar. Din procesele patologice extrapulmonare fac parte procesele ce afectează componenţii aparatului respirator şi procesele patologice integrale.

34.1.1.1.Procese patologice integrale şi modificarea compoziţiei sângelui.

Din parametrii biochimici ai sângelui, care sunt monitorizaţi de respiraţia externă face parte presiunea oxigenului în sângele arterial (PaO_2), presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$) şi concentraţia ionilor de hidrogen (pH). La rândul lor aceşti parametri biochimici ai sângelui vor influenţa prin retroreglarea cibernetică (feed-back) respiraţia externă în vederea menţinerii homeostaziei mediului intern.

La nivelul mării presiunea parţială a oxigenului în aerul atmosferic este de circa 155 mm Hg, în aerul alveolar şi sângele arterial - de cca 100 mm Hg, iar în sângele venos - doar 40 mm Hg. Menţinerea presiunii scăzute a oxigenului în aerul alveolar şi sânge comparativ cu atmosfera este o măsură de protecţie contra acţiunii toxice a oxigenului în concentraţii mari asupra celulelor organismului.

Conţinutul dioxidului de carbon în aerul atmosferic constituie 0,03%, iar presiunea parţială - doar 0,22 mm Hg. În acelaşi timp presiunea dioxidului de carbon în aerul alveolar şi sângele arterial este egală cu 40 mm Hg, iar în sângele venos – cu 46 mm Hg. Astfel, presiunea dioxidului de carbon în aerul alveolar depăşeste de aproximativ 200 ori pe cea atmosferică. Concentraţia mărită a dioxidului de carbon în sânge asigură menţinerea bilanţului acido-bazic la valoarea pH mediului intern egală cu circa 7,36 şi constituie un parametru de o importanţă vitală mai superioară decât concentraţia de oxigen. Se poate considera, că ventilaţia pulmonară menţine în mod activ concentraţia constantă mărită de dioxid de carbon în alveole şi respectiv în sânge. Deviaţiile concentraţiei dioxidului de carbon în aerul alveolar (şi consecutiv în sângele arterial) caracterizează starea ventilaţiei pulmonare: 40 mm Hg - normoventilaţie, > 41 mm Hg – hipoventilaţie, < 39 mm Hg - hiperventilaţie.

Concentraţia ionilor de hidrogen în sânge este exprimată prin logaritmul zecimal negativ – pH, care în normă este egal cu cca 7,36 (în celule – 6,9). Respiraţia externă are rol extrem de important în reglarea promptă a echilibrului acido-bazic prin intensificarea ventilaţiei şi eliminarea surplusului de dioxid de carbon în stările acidotice sau prin atenuarea ventilaţiei şi reţinerea în organism a didoxidului de carbon în alcaloză. La rându-i dereglările primare ale ventilaţiei pulmonare conduc la acidoză şi alcaloză respiratorie.

Parametrii biochimici ai sângelui monitorizaţi de respiraţia externă - PaO_2, $PaCO_2$, pH - sunt recepţionaţi de chimioreceptorii patului vascular concentraţi predominant în corpusculul carotidian şi corpusculul aortic. Chimioreceptorii carotidieni şi cei aortici răspund la micşorarea PaO_2, şi pH sau la mărirea $PaCO_2$ prin intensificarea impulsaţiei nervoase, pe care o transmit prin caile aferente (fibrele nervului vag) în centrul respirator. Corpusculul carotidian este de 7 ori mai sensibil decât cel aortic, iar excitaţia lui iniţiază concomitent mărirea frecvenţei şi aprofundarea ventilaţiei pulmonare, în timp ce excitaţia corpusculului aortic provoacă doar accelerarea respiraţiei externe. La rând cu chimioreceptorii periferici există de asemenea şi receptori situaţi nemijlocit în creier - chimioreceptori centrali. Destinaţia receptorilor centrali şi periferici este diferită. Astfel, prin receptorii periferici se realizează preponderent influenţa *hipoxemiei* asupra respiraţiei externe, în timp ce *hipercapnia* şi *acidoza* acţionează preponderent prin receptorii centrali, care percep compoziţia chimică a lichidului interstiţial al nevraxului. În acest context rolul receptorilor periferici constă în menţinerea reflexelor respiratorii în condiţiile hipoxiei acute severe, atunci când centrele nervoase se inhibă din cauza penuriei de energie şi devin areactive la excitaţia directă. Or receptorii periferici pot fi priviţi ca ultima structură a reflexului respirator ce mai continuă să funcţioneze în hipoxie gravă. Faptul, că chimioreceptorii periferici nu reacţionează la modificările neînsemnate ale pO_2 în sânge sugerează concluzia, că aceste structuri nu servesc pentru reglarea respiraţiei externe în repaus sau la efort fizic, ci doar în codiţiile hipoxiei severe sau la dereglarea mecanismelor centrale ale respiraţiei.

Din procesele patologice integrale care pot influenţa respiraţia externă fac parte dereglările severe ale activităţii nervoase (coma cerebrală), endocrinopatiile (hipotireoidismul, hipocorticismul, hiper- şi hipoinsulinismul), insuficienţa renală, hepatică, circulatorie, anemiile severe, dismetabolismele (hipoglicemia, hipercetonemia), dishomeostaziile hidrice (exicoza, edemul cerebral), electrolitice (hiponatriemia, hiperkaliemia), osmotice (hiperosmia, hipoonchia), acido-bazice (acidoza, alcaloza), distermiile (hipo- şi hipertermia). Cauză exogenă a dereglării ventilaţiei pulmonare este modificarea compoziţiei atmosferei – hipoxia şi hipercapnia atmosferică. Numitorul comun dishomeostatic al proceselor patologice integrale enumerate mai sus este hipoxemia, hipercapnia, hiper-H-ionia, iar efectul final – paralizia centrului respirator, sistarea respiraţiei externe (apneea).

Hipoxemia **reprezintă micşorarea presiunii oxigenului în sângele arterial mai jos de 50 mm Hg. (V. cap.23 « Fiziopatologia medicală », vol.1). Hipoxemia intensifică ventilaţia pulmonară, deşi într-o măsură mai mică decât hipercapnia pură sau hipercapnia în combinaţie cu hipoxia. Hipoxemia gravă persistentă conduce la inhibiţia centrului respirator şi la stop respirator – apnee. Din cauza sensibilităţii mai mari a centrului respirator faţă de dioxidul de carbon comparativ cu sensibilitatea faţă de oxigen exhalarea excesivă a dioxidului de carbon şi instalarea hipocapniei micşorează excitabilitatea centrului respirator, inhibă ventilaţia pulmonară sau chiar provocă apnee. Aceasta se întâmplă în hipoxia asociată cu hipocapnie, în hiperoxemie (mărirea presiunii oxigenului în sânge), la inhalarea bolnavilor oxigenului pur ceea ce provoacă hiperoxemie şi concomitent săraceşte sângele de dioxid de carbon. Asociaţia hiperoxiei cu hipocapnie micşorează şi mai mult reactivitatea centrului respirator şi poate conduce ciar la inhibiţia acestuiaa. În aceste cazuri pentru menţinerea excitabilităţii centrului respirator se recomandă inhalarea carbogenului - melanjului de gaze constituit din 94% oxigen şi 6% dioxid de carbon.**

Hipercapnia reprezintă presiunea crescută de dioxid de carbon în sângele arterial (mai sus de 46 mm Hg). Ghipercapnia este rezultatul intensificării producţiei de bioxid de carbon sau a reducerii elimunării din organism a acestuia. Hipercapnia este cel mai puternic excitant al centrului respirator: hipercapnia antrenează hiperventilaţia, iar hipocapnia - hipoventilaţie până chiar şi la oprirea respiraţiei - apnee. Astfel, creşterea presiunii dioxidului de carbon în sângele arterial de la 40 la 60 mm Hg măreşte volumul ventilaţiei pulmonare respectiv de la 7 L/min până la 65 L/min, iar presiunea dioxidului de carbon în sânge egală cu 70 mm Hg este maximal suportabilă şi măreşte ventilaţia pulmonară până la 75 L/min. Concentraţia mai mare de 70 mm Hg provoacă paralizia centrului respirator şi oprirea respiraţiei. Din contra, micşorarea presiunii dioxidului de carbon în sânge antrenează diminuarea reactivităţii centrului respirator şi pentru alţi excitanţi (inclusiv şi pentru hipoxie) până la paralizia centrului respirator şi sistarea ventilaţiei pulmonare.

H^+ - hiperionia (acidoza) reprezintă creşterea concentraţiei de ioni de hidrogen în sânge. (V. cap.22 « Fiziopatologia medicală », vol.1). Constanţa concentraţiei *ionilor de hidrogen* în sânge este menţinută de diferite mecanisme homeostatice, unul dintre care este ventilaţia pulmonară ce asigură eliminarea surplusului de dioxid de carbon. Centrul respirator este extrem de sensibil la devierile pH - micşorarea acestui parametru doar co 0,1 unităţi excită centrul respirator şi intensifică ventilaţia pulmonară cu 2 l/min, în timp ce mărirea pH conduce la inhibiţia centrului respirator şi hipoventilaţie. De menţionat, că paralel cu acţiunea directă ionii de hidrogen influenţează centrul respirator şi prin eliminarea dioxidului de carbon din bicarbonaţii plasmei sanguine, ceea ce rezultă hipercapnie şi hiperventilaţie.

Hipoxemia, hipercapnia, aciodoza de orice origine conduc la modificări *reactive* ale respiraţiei externe: dispnee, respiraţie profundă şi accelerată, respiraţie periodică, apnee, hipoventilaţia pulmonară cu hipoxemie pură sau în asociaţie cu hipercapnia, hiperventilaţia pulmonară cu hipocapnie.

Modificările respiraţiei externe ca răspuns la modificările compoziţiei biochimice ale sângelui iniţial poartă caracter adecvat şi vizează menţinerea homeostaziei prin ajustarea respiraţiei externe la necesităţile actuale ale

organismului. De menţionat însă, că chiar şi reacţiile adaptative sau compensatorii ale ventilaţiei pulmonare pot conduce la diferite dishomeostazii – alcaloză respiratorie cu mărirea permeabilitaţii vaselor sanguine cerebrale, hipertensiune intracraniană şi edem cerebral. Modificările debordante ale compoziţiei sângelui conduc la apnee – moartea clinică.

34.1.1.2. Procese patologice în arcul reflex respirator

Receptorii periferici sunt sursă de excitaţie aferentă, care asigură activitatea ritmică a centrului respirator. Deficitul impulsurilor aferente se întâlneşte la noi-născuţii prematuri şi se traduce prin asfixie. În aceste cazuri este necesară aferentaţia suplimentară, de exemplu, prin excitarea mecanică a feselor, picioruşelor. Surplusul de impulsuri aferente rezultă respiraţia frecventă, dar superficială cu mărirea ventilaţiei spaţiului mort anatomic şi micşorarea ventilaţiei alveolare efective. Sursă de aferentaţie excesivă pot servi procesele patologice localizate peritoneu, plămâni, piele.

Centrul respirator se caracterizează prin activitate de pacemaker – proprietatea de a genera spontan ritmic impulsuri nervoase eferente, sub acţiunea cărora are loc suscitarea respiraţiei externe – inspiraţiei şi expiraţiei. Frecvenţa impulsurilor generate de centrul respirator este modulată de neuroreceptorii periferici – chimioreceptorii, care recepţionează parametrii biochimici ai sângelui (presiunea oxigenului, bioxidului de carbon, concentraţia ionilopr de hidrogen) şi mecanoreceptorii muşchilor respiratori, căilor aeroconductoare, pleurei. În aşa mod activitatea centrului respirator este ajustată la necesităţile actuale ale organismului în vederea menţinerii homeostaziei parametrilor biochimici.

Dereglarea activităţii centrului respirator poate fi cauzată de procese patologice localizate pe tot traseul reflexului respirator : neuroreceptorii, căile aferente, centrii nervoşi, căile eferente. Cauzele nemijlocite ale dereglării activităţii centrului respirator sunt leziunile directe ale acestuia (în encefalită, hipertensiuine intracraniană, traume craniocerebrale, hipoxii severe, şoc, coma, hiperdozarea somniferelor, sedativelor, narcozei, drogurilor).

Din dereglările activităţii centrului respirator face parte micşorarea sau mărirea excitabilităţii, paralizia.

Dereglările activităţii centrului respirator se manifestă prin hipoventilaţie primară, apnee nocturnă, apneizie, respiraţie periodică, stop respirator. De menţionat, că afecţiunile primare ale centrului respirator conduc la dereglări ale ventilaţiei pulmonare cu păstrarea potenţialului funcţional al aparatului respirator (muşchilor respiratori, cutiei toracice, pleurei, căilor aeroconductoare şi parenchimului pulmonar), însă acest potenţial nu este solicitat.

Aparatul neuro-muscular respirator (“pompa” respiratorie, “pompa” vitală) include nervii şi muşchii intercostali, nervul frenic şi diafragmul şi poate fi afectat la nivelul sistemului nervos central şi periferic, la nivelul joncţiunilor neuromusculare sau nemijlocit a muşchilor respiratori.

Paralizia diafragmului. Diafragmul este muşchiul respirator major şi de cea mai mare importanţă vitală în corpul uman (după cord). Diafragmul este inervat de nervul frenic originar din C_4 (parţial din C_3 şi mai rar din C_5).

Disfuncţiile diafragmului sunt consecinţă a dereglărilor neurogene (întreruperea transmiterii impulsurilor din SNC) - trauma măduvei spinării, siringomielie, poliomielită, afecţiuni pe traseul nervului frenic - trauma, chirurgia toracală şi cardiacă, radioterapie, tumori (30% de cazuri), neuroinfecţii, anevrismul aortei, pleurezie, guşa substernală, herpes, uremia, infecţii, diabet zaharat. Dereglările funcţiei diafragmului mai pot fi cauzate şi de defecte anatomice congenitale (hernie diafragmală cu deplasarea organelor abdominale în torace). Toate afecţiunile enumerate pot interesa întreg organul (paralizie bilaterală) sau doar o jumătate (paralizie unilaterală).

Din procesele patologice ce afectează joncţiunile neuro-mnusculare ale diafragmului şi muşchilor intercostali fac parte intoxicaţiile cu anticolinesterazice, curare, toxină botulinică, nevritele, miozita.

Orice dereglare a funcţiei diafragmului şi muşchilor intercostali antrenează disfuncţii ventilatorii prin reducerea excursiilor cutiei toracice şi incapacitatea de a crea o presiune negativă intratoracică suficientă pentru efectuarea inspiraţiei. Incompetenţa muşchilor intercostali poate fi compensată de diafragm, în timp ce atenuarea sau lipsa contracţiilor diafragmului sunt irecuperabile. Caracterul decompensat al dereglărilor ventilaţiei în afecţiunile diafragmului rezultă din faptul, că în timpul inspiraţiei suscitate de contracţia muşchilor inspiratori intercostali are loc deplasarea diafragmului paralizat şi a splanhniilor în cutia toracică ceea ce anihilează efortul respirator. Organismul

uman nu posedă alte mecanisme eficiente pentru compensarea respiraţiei compromise de afecţiunile diafragmului în cazul, în care excursiile diafragmului sunt diminuate sau lipsesc. Astfel paralizia bilaterală a diafragmului antrenează dereglări severe ale respiraţiei – insuficienţa ventilatoare restrictivă cu micşorarea capacităţii vitale şi totale ale plămânilor până la 50%, asfixie. Paralizia unilaterală a diafragmului decurge deseori asimptomatic.

34.1.1.3.Procese patologice în cutia toracică. Restricţia pulmonară extraparenchimală.

Capacitatea remarcabilă a aparatului respirator este complianţa (distensibilitatea, capacitatea de extindere), care permite dilatarea cutiei toracice şi primirea aerului atmosferic în inspir. Complianţa totală a sistemului respirator intact este suma algebrică a complianţei cutiei toracice şi cea a plămânilor. Complianţa totală este influenţată de orice modificări în cutia toracică, pleură şi plămâni. Deoarece volumul de aer inspirat este funcţie directă a gradului de complianţă a sistemului respirator reducerea complianţei antrenează *insuficienţa respieatorie restrictivă*.

Restricţia pulmonară este reducerea complianţei totale a aparatului respirator pe seama reducerii predominante a complianţei cutiei toracice (*restricţie pulmonară extraparenchimală*) sau a plămânilor (*restricţie pulmonară intraparenchimală)*. Restricţia pulmonară de orice origine este asociată de reduceea expansiei plămânilor şi a indicilor respiraptorii statici şi dinamici.

Restricţia pulmonară extraparenchimală este provocată de factori *extrinseci* - afecţiunile cutiei toracice, aparatului neuro-muscular, pleurei. În dereglările restrictive este micşorată complianţa totală a sistemului respirator, ceea ce reduce volumele pulmonare.

Afecţiunile cutiei toracice care conduc mai frecvent la dereglări ventilatorii sunt kifoscolioza, obezitatea, spondilita anchilozantă, toracoplastica.

Afecţiunile pleurei. Pleura (foiţa viscerală şi parietală) formează o cavitate închisă ermetic, care prin deviaţiile presiunii intrapleurale asigură excursiile plămânilor. Afecţiunile pleurei provoacă deermetizarea cavităţii pleurale sau hipertensiunea intrapleurală. În ambele cazuri are loc compresia sau chiar colabarea plămânului, restricţia excursiilor cu dererglări ventilatorii. Din cele mai frecvente forme de afecţiuni pleurale fac parte efuzia pleurală, pneumotoraxul, hemotoraxul, tumorile.

Efuzia pleurală. Normal spaţiul pleural conţine cca 1 ml de lichid, formarea căruia rezultă din echilibrul dintre forţele filtrante (presiunea hidrostatică în vasele sanguine ale pleurei viscerale şi parietale) şi forţele rezorbtive (presiunea oncotică în vasele sanguine şi presiunea lichidului interstiţial dependentă de drenajul limatic). Efuzia pleurală prezintă dizechilibrul acestor forţe cu predominarea filtraţiei plasmei sanguine asupra rezorbţiei filtratului şi drenajului limfatic. Efuzia pleurală este prezentată prin transsudat şi exsudat.

Transsudatul reprezintă ultrafiltratul plasmei în cavitatea pleurală cauzată de afecţiuni cardiace congestive, ciroză hepatică, atelectazie, sindrom nefrotic, dializa peritoneală, mixedemul, pericardita constrictivă. Transsudatul se caracterizează prin proprietăţile fizico-chimice (transparent sau opalescent, vâscozitatea mică), conţinutul de proteine până la 3%, puţine celule, caracter aseptic.

Exsudatul are origine inflamatorie: pleurite de orice etiologie, parapneumonie, tumori maligne, embolism pulmonar, afecţiuni colagenice vasculare, tuberculoza, sarcoidoza asbestoza, pancreatita, trauma, perforaţia esofagului, pleurita radiaţională, medicamente. Diferenţierea exsudatului de transsudat se bazează pe determinarea proprietăţilor fizico-chimice, biochimice şi biologice şi are importanţă diagnostică. Astfel exsudatul se caracterizează prin concentraţia absolută a proteinelor mai mare de 3%, iar conţinutul proteinelor serice în exsudat depăşeşte 50% din conţinutul proteinelor în serul sanguin. Activitatea lactatdehidrogenazei în exsudat constituie mai mult de 60% din activitatea serică a enzimei, conţinutul colesterolului este mai mare de 45 mg/dL. Exsudatul se caracterizează prin conţinut sporit de celule (leucocite) şi este de regulă septic (contaminat cu germenele patogen, care a produs inflamaţia). Exsudtul confirmat necesită examen citologic diferenţiat, coloraţia Gram, cultura bacteriologică, ceea ce furnizează informaţie suplimentară referitor la etiologia procesului inflamator.

Pneumotoaxul reprezintă prezenţa aerului în cavitatea pleurală pătruns prin defectul peretelui cutiei toracice sau prin bronhul lezat ce comunică cu cavitatea pleurală. Comunicarea spaţiului pleural cu atmosfera anihilează gradientul de peresiune dintre alveole şi atmosferă şi reduce sau face imposibil inspirul (în pneumotoraxul bilateral).

Prezenţa lichidului (transsudat, exsudat, sânge) sau a aerului în cavitatea pleurală reduce excursia plămânilor şi micşorează indicii statici şi dinamici ai respiraţiei externe (volumul respirator, rezerva inspiratorie, minut-volumul respiraţiei) şi conduce în final la insuficienţă respiratorie.

Concluzie. În afecţiunile primare ale aparatuli neuro-muscular, a cutiei toracice şi pleurei are loc diminuarea eficacităţii efortului respirator, reducerea complianţei şi elasticităţii structurilor sistemului respirator şi în final reducerea ventilaţiei pulmonare. În aceste cazuri iniţial este păstrată funcţia centrului respirator (ulterior odată cu instalarea dishomeostaziei gazoase şi acido-bazice a sângelui consecutiv se dereglează şi funcţia centrului respirator, care aprofundează fenomenele disventilatorii), conductibilitatea căilor respiratorii, funcţia de difuzie alveolo-capilară şi perfuzia pulmonară. Ulterior însă sunt afectate şi aceste funcţii (vasospasmul în alveolele slab ventilate conduc la hipoperfuzie alveolară, modificarea structurii pereţilor alveolari dereglează difuzia, asocierea proceselor inflamatorii la afecţiunile restrictive obstruează căile aeronductorii). În aşa mod în final se instalează stări complexe cu dereglări mixte restrictive, obstructive, difuzionale ăi perfuzionale.

34.1.1.4.Procese patologice în parenchimul pulmonar. Restricţia pulmonară intraparenchimală.

Spaţiul terminal al ventilaţiei pulmonare sunt alveolele - unitatea difuzională a aparatului respirator. Numărul total de alveole creşte de la circa 10 mln la naşterea copilului până la circa 300 mln la adulţi. Paralel cu vârsta are loc şi mărirea în volum a alveolelor existente. Asociaţia alveolelor pulmonare cu diametrul mediu egal cu 0,25 mm şi a capilarelor circulaţiei mici formează o suprafată totală de contact de circa 80 metri patraţi.

Alveolele, la fel ca şi toate structurile cutiei toracice, posedă două calităţi esenţiale – complianţa şi elasticitatea.

Complianţa (distensibilitatea) este capacitatea de a se exstinde sub acţiunea forţei aplicate, ceea ce permite lărgirea volumului şi umplerea cu aer atmosferic a plămânilor în inspiraţie. Dimunuarea complianţei reduce extensibilitatea şi respectiv excursiile plămânilor – survine restricţia pulmonară, care conduce la dereglări restrictive ale ventilaţiei.

A doua proprietate esenţială a alveolelor este elasticitatea - capacitatea de a reveni la forma iniţială după ce au fost supuse deformaţiei în timpul expansiei pulmonare şi umplerii cu aer. Elasticitatea alveolelor este constituită din elasticitatea propriu zisă a alveolelor şi din tensiunea superficială a lichidului ce le acopere. Datorită prezenţei în lichidul de pe pereţii alveolari a surfactantului (substanţa de natură fosfolipidică ce micşorează tensiunea superficială) elasticitatea alveolelor este valoare variabilă. Astfel, la extinderea alveolelor suprafaţa lor se măreşte, iar concentraţia surfactantului se micşorează (cantitatea constantă de surfactant este repartizată pe o suprafată alveolară mai mare). Aceasta măreşte tensiunea superficială şi forţa de elasticitate, ceea ce împiedică extinderea excesivă a alveolelor şi le atribuie forţă de recul elastic. La expiraţie procesele decurg în sens opus: eliberarea alveolelor de aer duce la micşorarea volumului şi a suprafeţei acestora, iar concentraţia surfactantului se mareşte (cantitatea totală de surfactant este repartizată pe suprafaţa alveolară micşorată). Paralel se micşorează tensiunea superficială şi forţa elastică a alveolelor, ceea ce împiedică colabarea şi adeziunea acestora. Graţie acestui mecanism chiar şi la expiraţia maximală pereţii alveolelor nu se lipesc unul de altul, iar în aleveole se păstrează o cantitate de aer numit rezidual.

Restricţia pulmonară intraparenchimală este reducerea complianţei totale a aparatului respirator pe seama reducerii complianţei şi elasticităţii plămînilor. Se întâlneşte *î*n afecţiunile difuze pulmonare şi este rezultatul creşterii excesive

a forţei elastice a plămânilor neechilibrate de forţa centrifugă a cutiei toracice, ceea ce conduce la reducerea tuturor volumelor pulmonare. Or restricţia pulmonară a ventilaţiei rezultă din micşorarea reversibilă sau durabilă a elasticităţii şi complianţei parenchimului pulmonar.

Cauzele proceselor restrictive pulmonare sunt: bolile sistemice (colagenozele - sclerodermia, polimiozita, dermatomiozie, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă), medicamente (nitrofurane, aurul, ciclofosfamida, metotrexatul), radioterapia, bolile primare pulmonare (sarcoidoza, vasculita pulmonară, proteinoza alveolară, pneumonia eozinofilică, bronhiolita obliterantă, organizarea pneumoniei), afecţiunile cu prafuri anorganice (silicoza, asbestoza, pneumoconioza, berilioza), fibroza pulmonară provocată de metale grele, prafuri organice, fibroza pulmonară idiopatică, pneumonia interstiţială acută, pneumonia interstiţială limfocitară, pneumonitele.

Consecinţă a proceselor restrictive este reducerea volumului respirator proporţional cu reducerea volumului plămânilor, dizechilibrul ventilaţie-perfuzie, şuntul intrapulmonar, dereglarea difuziei oxigenului, hipoxemia moderată în repaus şi hipoxemie severă la efort fizic. Ca răspuns la hipoxemie survine hiperventilaţia pulmonară, care urmăreşte menţinerea minut volumului respiraţiei în condiţiile umplerii reduse a plămânilor prin accelerarea frecvenţei.

Consecinţele mai tardive sunt inflamaţia şi fibrozarea parenchimului, reducerea vasculaturii cu mărirea rezistenţei periferice în circulaţia mică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar.Restricţia plămânilor de orice geneză conduce la *insuficienţă respiratorie restrictivă.* Procesele restrictive se prezintă în mod comun prin reducerea indiciului numit capacitatea (volumul) reziduală funcţională (*FRC, engl., functional rezidual capacity*) - volumul de aer în plămâni în pauza respiratorie, atunci când muşchii respiratori sunt complectamente relaxaţi iar torentul de aer este oprit. Valoarea FRC este determinată de echilibrul dintre forţa elastică centripetă a plămânilor şi forţa elastică centrifugă a cutiei toracice. Afecţiunile restrictive ale plămânilor se caracterizează prin reducerea FRC şi a altor volume pulmonare ulterior afecţiunilor plămânilor, pleurei sau a structurilor cutiei toracice.

Restricţia pulmonară conduce la micşorarea umplerii plămânilor cu aer şi concomitent la reducerea suprafeţei alveolare ventilate şi perfuzate disponibile pentru schimbul de gaze. Dereglările restrictive se identifică cu reducerea volumului total, a capacităţii vitale, a volumului respirator şi volumului rezidual funcţional al plămânilor cu păstrarea rezistenţei normale a căilor aeroconductoare. În final se micşorează capacitatea totală de difuzie a plămânilor şi se măreşte rezistenta vasculară, respiraţia devine frecventă şi superficială. În cazul, în care dereglările restrictive sunt cauzate de alterarea parenchimului pulmonar paralel este dereglat şi procesul transferului transseptal al gazelor, ceea ce clinic se manifestă prin desaturaţia sângelui cu oxigen, în special la efort fizic.

Pneumoscleroza este procesul patologic tipic caracterizat prin creşterea abundentă de ţesut conjuntiv în interstiţiul pulmonar – septurile interalveolare şi structurile adiacente, inclusiv şi vasele sanguine.)V. cap.14 din "Fiziopatologia medicală", vol.1).

Cauzele pneumosclerozei sunt procesele inflamatorii în parenchuimul pulmonar (pneumoniile), dereglări hemo- şi limfocirculatorii (hiperemie venoasă de lungă durată, staza sanguină sau limfostaza), infarctul plamânilor, imbibiţia cu xenobionţi – antracoza, silicoza, asbestoza, distresul respirator acut, inflamaţiile alergice şi a.

În patogenia pneumosclerozei (fibrozei) participă mai mulţi factori, dintre care cel mai frecvent este inflamaţia parenchimului pulmonar (pneumonite, alveolite). Celulele participante la inflamaţie (limfocitele, macrofagii, neutrofilele) secretă citokine care activeatză prliferarea fibroblaştilor cu hiperproducţia de fibre colagenice.

Pneumoscleroza alterează toate funcţiile aparatului respirator – ventilaţia, difuzia, perfuzia. Astfel, creşterea abundentă a ţesutului conjunctiv reduce atât complianţa, cât şi elasticitatea parenchimului pulmonar cu micşorarea volumuluii respirator, hipoventilaţie, creşterea volumului rezidual. Concomitent scade şi capacitatea de difuzie a barierei alveolo-capilare fibrozate, se reduce suprafaţa totală de difuzie. Ulterior, o dată cu antrenarea în proces şi a bronhiilor, are loc obstrucţia acestora şi dereglări ventilatorii obstructive. Fibrozarea vaselor sanguine conduce la reducerea secţuinii transversale totale a

vasculaturii circuitului mic cu instalarea hipertensiunii pulmonare, iar ulterior şi a cordului pulmonar.

Emfizemul pulmonar. Emfizemul pulmonar este o dilatare excesivă permanentă a spaţiilor aeriene pulmonare distal de bronhiolele terminale. În emfizemul pulmnonar are loc distrucţia carcasului fibrilar a pereţilor alveolari cu destinderea excesivă a acestora, distrucţia şi micşorarea numărului total de alveole, reducerea suprafeţei totale de difuzie, distensia capilarelor circulaţiei mici.

În prezent în patogenia emfizemului pulmonar este recunoscută ipoteza dizechilibrului proteinaze / antiproteinaze. Cauza primară a dizechilibrului potenţialului protazic şi antiproteazic în plămâni este deficienţa ereditară sau achiziţionată a antienzimelor proteazice sau creşterea activităţii proteazice în alveole. În contextul acestei ipoteze distrucţia parenchimului pulmonar este rezultanta efectului reducerii protecţiei antiproteinazice a plămânilor, a excesului de proteinaze eliberate în plămâni, sau a combinaţiei ambilor factori. Astfel emfizemul se prezinta ca rezultanta dizechilibrului dintre proteinaze şi antiproteinaze în favoarea proteinazelor.

În mod normal în sânge circulă o anumită cantitate de enzime, inclusiv şi proteinaze, provenite din glandele digestive exocrine (predominant din pancreas). Aceste enzime circulante difuzionează din sânge şi se acumulează în parenchimul pulmonar. O altă sursă de enzime pentru parenchimul pulmonar servesc celulele fagocitare (în special leucocitele polimorfonucleare), numărul cărora creşte considerabil în procesele inflamatoare în plămâni. Astfel în parenchimul pulmonar se crează un potenţial proteazic reprezentat de proteazele provenite din circulaţia sistemică şi colagenaza, elastaza şi alte proteinaze provenite din neutrofile şi fagocitele mononucleare, care distrug matricea extracelulară a plămânilor (fibrele elastice şi colagenice, substanţa fundamentală), micşorează elasticitatea alveolelor şi provoacă emfizemul.

Potenţialul proteinazic din parenchimul pulmonar este direct proporţional cu intensitatea procesului inflamator şi este amplificat de agenţii proinflamatori (de exemplu, fumul de ţigară).

Acţiunea nocivă a enzimelor proteolitice din plămâni este contracarată de sistemul antiproteinazic, reprezentat prin diferite antienzime, care inhibă activitatea proteolitică şi astfel menţine integritatea parenchimului alveolar. Funcţia principală constă în inactivarea proteazelor originare din neutrofile (tripsina, elastaza, proteinaza 3, catepsina G) şi eliberate în interstiţiul pulmonar în procesele inflamatorii. Elastaza neutrofilelor reprezintă proteaza principală responsabilă de distrucţia alveolară.

Activitatea antiproteazică totală a alveolelor este reprezentată aproape în excluzivitate (cca 95%) de alfa1-antitripsină (AAT). AAT este sintetizată predominant în hepatocite; după eliberarea din ficat ea circulă neasociată în sânge până la difuzia în lichidul interstiţial şi alveolar. Deficienţa de AAT poate fi ereditară şi achiziţionată.

Deficienţa ereditară a alfa1-antitripsinei este una din cele mai răspândite afecţiuni moştenite la reprezentanţii rasei albe, care se întâlneşte la 1 persoană din 3-5 mii de indivizi. (De menţionat, că printre defectele genetice letale deficitul AAT este primul, al doilea şi al treilea fiind respectiv fibroza cistică şi boala Down.). Defectul genetic conduce la incapacitatea ficatului de a sintetiza AAT, nivelul seric scăzut de AAT iar consecutiv şi conţinutul scăzut al acesteia în alveole. S-a constatat, că nivelul seric al AAT mai jos de 20-53 mmol/L predispune la elastoliză cu emfizem panacinar timpuriu, iar riscul determinant al emfizemului apare la nivelul AAT în ser mai jos de 1 mmol/L.

Cauza majoră a deficienţei achiziţionate de AAT este fumatul. Acţiunea nocivă a fumului de ţigară constă în declanşarea proceselor inflamatorii în parenchimul pulmonar cu emigrarea leucocitelor secretoare de enzime proteolitice, în inhibiţia directă a AAT, alterarea cililor epiteliului bronhial, hiperplazia şi hipersecreţia glandelor bronhiale. Fumul de ţigară este singurul factor exogen cu risc stabilit pentru emfizemul pulmonar. La fumători riscul dezvoltării emfizemului este de 2,8 ori mai mare decât la non-fumători. Creşterea mortalităţii din cauza emfizemului a fost stabilită cu certitudine la fumătorii cu stagiu mai mare de 20 ani.

Din alte cauze exogene a emfizemului pulmonar fac parte: infuzii intravenoase de medicamente ce conţin fibre de bumbac, celuloză, talc (de ex., metadon, metilfenidat), cocaina, heroina, imunodeficienţele de diferită origine, înfecţiile cronice, SIDA, vasculitele, bolile ţesutului conjunctiv.

În lipsa AAT în alveole se crează un dizechilibru dintre proteaze şi antiproteaze cu dezintegrarea pereţilor alveolari, ceea ce diminuează suportul mecanic şi capacitatea elastică a alveolelor. Diminuarea reculului elastic face

imposibilă revenirea alveolelor în expir la volumul iniţial – are loc hiperinflaţia alveolelor, mărirea volumului rezidual pe seaama aerului care nu poate fi expulzat din alveole nici chiar la expiraţia maximală forţată. Respectiv, proporţional cu creşterea volumului rezidual, se micşorează volumul respirator şi capacitatea vitală – astfel se instalează emfizemul pulmonar.

Emfizemul pulmonar se divide în centracinar, panacinar şi paraseptal.

Emfizemul pulmonar centracinar începe în bronşiolele respiratorii şi se răspândeşte distal. Numit de asemenea şi emfizem pulmonar centrilobular acesta este în relaţie cu fumatul şi se dezvoltă predominant în regiunile superioare ale plămânilor.

Emfizemul pulmonar panacinar distruge uniform alveolele în întregime şi este localizat predominant în regiunile inferioare ale plămânilor. Se observă la pacienţii homozigoţi cu deficienţă de alfa-1- antitripsină.

În emfizemul pulmonar paraseptal (acinar distal) sunt alterate predominant căile aeroconductoare distale, ducturile şi sacii alveolari. Procesul este localizat în jurul septurilor plămânilor sau pleurei. Deşi debitul aerian este păstrat bulele emfizematice apicale pot conduce la pneumotorax spontan.

Emfizemul pulmonar este asociat de regulă cu bronşita cronică, din care cauză modificările patologice apar nu numai în parenchimul pulmonilor, ci şi în broniile mari şi medii. Bronşita cronica se caracterizează prin mărirea în volum şi hipersecreţia glandelor mucozale, prin focare de metaplazie scuamoasă a mucoasei bronhiilor, prin inflamţie şi îngroşarea pereţilor, abnormalităţi ciliare (hipo- sau achinezia cililor), hiperplazia musculaturii netede bronhiale. Bronşiolele respiratorii, afectate la rând cu bronhiile mai mari, demonstrează inflamaţie mononucleară, ocluzia lumenului cu dopuri de mucus, metaplazie celulară, hiperplazia musculaturii netede, fibroză şi deformaţii. Astfel, emfizemul pulmonar şi inflamaţia căilor mici se întâlnesc în asociaţie permanentă. Aceasta, la rând cu pierderea suportului alveolar, provoacă limitarea torentului de aer.

Emfizemul pulmonar se caracterizează prin mărirea volumului rezidual al plămânilor, micşorarea rezervelor respiratorii pe seama reducerii primordiale a rezervei expiratorii, expiraţie forţată (dispnee expiratorie). În emfizem mai intervine şi mecanismul obturativ «de supapă» - la inspiraţie dopul de mucus prezent în bronhiole este aspirat în alveole, iar în expiraţie este reîntors în bronhiole, împiedicând expirul. În cazurile cronice durabile emfizemul pulmonar devine ireversibil, ceea ce antrenează modificări morfologice în plămâni, până chiar şi pneumoscleroza.

În emfizem moderat sau sever limitarea ventilaţiei este în relaţie mai mult cu pierderea elasticităţii decât cu inflamaţia. Din contra, în emfizem mai avansat limitarea ventilaţiei este mai mult în relaţie cu abnormalităţile bronhiolare.

În emfizemul pulmonar concomitent cu distrucţia alveolelor se dezvoltă şi modificările vasculare. Astfel în intima arterelor şi arteriolelor apar fibre musculare longitudinale anormale cu îngroşarea stratului muscular şi fibroza intimei. Lărgirea venelor bronhiale poate cauza şuntarea venelor circulaţiei mari cu atriul stâng.

Corecţia patogenetică a dizechilibrului proteaze / antiproteaze constă în atenuarea acţiunilor proinflamatoare generatoare de proteaze în alveole (dezicerea de fumat - nu există un remediu mai eficient pentru supravieţuirea acestor pacienţi!), tratamentul astmului, prevenirea şi combaterea infecţiilor respiratorii, sporirea producţiei sau substituţia AAT în ser. În prezent pentru tratamentul deficitului de AAT este propusă terapia substituitivă cu enzime, de exemplu infuzii intravenoase săptămânale de Prolastină, care conţine proteine plasmatice umane, inclusiv şi fracţia antiproteazelor.

Atelectazia. Atelectazie (gr., *ateles* şi *ektasis* – desfacere incompletă) - diminuarea volumului, colabarea şi sistarea ventilaţiei a unei părţi sau a întregului plămân. În funcţie de etiologie atelactazia se împarte în obstructivă şi nonobstructivă.

Atelactazia *obstructivă* rezultă din obstrucţia bronhiilor lobari sau segmentari (respectiv atelectazie lobară sau segmenară). Ulterior obstrucţia bronhiilor sistează ventilaţia porţiunii respective a plămânului, gazele din alveole sunt absorbite în sânge, alveolele se colabează. La început perfuzia acestor regiuni colabate continuă, însă din lipsa ventilaţiei totuşi survine hipoxemia regională cu vasoconstricţia reflexă a vaselor regiunilor neventilate, care diminuează la minim perfuzia regiunii colabate.

Atelectazia *nonobstructivă* poate fi cauzată de mai mulţi factori: a) pierderea contactului dintre pleura viscerală şi parietală, prezenţa în cavitatea pleurală a aerului, exsudatului, transsudatului, sângelui (atelectazia pasivă); b) mărirea presiunii intrapleurale, compresia plămânului (atelectazia compresivă);

c) lipsa surfactantului, distresul respirator acut, pneumonita radiaţională, traumele plămânilor, pneumoscleroza şi afecţiunile infiltrative ale plămânilor, care măresc tensiunea superficială a alveolelor, reduc complianţa şi provoacă colabarea acestora (atelectazia adezivă).

Din cauza deconectării din ventilaţie a unor regiuni pulmonare se micşorează volumul respirator şi concomitent creşte volumul spaţiului mort funcţional – astfel se instalează hipoventilaţia cu toate consecinţele – hipoxemie, hipercapnie. În regiunile neventilate vasele sanguine se contractă (vasoconstricţia reflexă), ceea ce rezultă dereglarea echilibrului ventilaţie-perfuzie şi hipoxemie suplimentară. În plus vasoconstricţia în circulaţia mică conduce la hipertensiune pulmonară şi ulterior la cordul pulmonar.

Reducerea parenchimului pulmonar are loc în pnemectomii, procese distructive în plămâni şi de asemenea conduce la dereglări restrictive ale ventilaţiei pulmonare.

Edemul pulmonar. Edemul pulmonar reprezintă acumularea excesivă a lichidului de origine vasogenă în interstiţiul pulmonar sau în cavitatea alveolară.

Fiziologic există un echilibru dinamic dintre procesul de extravazare a lichidelor şi drenajul limfei. Edemul reprezintă dizechilibrul acestor procese cu predominarea relativă a extravazării fie prin mărirea primară a acesteia fie prin reducerea drenajului limfatic. Iniţial surplusul de lichid se acumulează în septurile interalveolare (*edem pulmonar interstiţial*) iar ulterior şi în alveole (*edem pulmonar alveolar*). Ambele procese dereglează şi reduc volumul alveolar şi capacitatea totală de difuzie pulmonară.

Cauzele edemului pulmonar sunt diferiţi factori nocivi: a) factorii ce provoacă mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în capilarele circulaţiei mici (factorul congestiv, edem pulmonar *cardiogen);* b) factorii ce măresc permeabilitatea peretelui vascular (factorul membranogen, edem pulmonar *toxic*) - inhalarea oxizilor de azot, fosgenului, în hiperoxie, aspiraţia apei sau a sucului gastric, endotoxinele, razele ionizante. În aceste cazuri edemul pulmonar interstiţial survine la presiune normală intracapilară; c) creşterea presiunii onco-osmotice în lichidul interstiţial sau scăderea presiunii oncotice în plasma sanguină (factorul *osmotic*); d) blocul drenajului limfatic (factorul *limfogen*). (V. cap. 18 din "Fiziopatologia medicală", vol.1). În toate variantele patogenia edemului pulmonar depinde de factorul cauzal.

Ca răspuns la dezvoltarea edemului se includ diferite mecanisme antiedem. Astfel permeabilitatea mai mică a epiteliului alveolar comparativ cu permeabilitatea endoteliului vascular reţine lichidul edematios în spaţiile interalveolare şi împiedică ieşirea acestuia în alveole. Formarea edemului interstiţial reprezintă un factor ce frânează evoluţia acestuia în edem alveolar şi prin mărirea presiunii hidrostatice a lichidului interstiţial, ceea ce sporeşte rezorbţia (intravazarea) lichidului edematios, iar diluţia proteinelor cu micşorarea presiunii oncotice în spsţiul interstiţial conduce la osmoza lichidului în direcţia patului vascular. Un mecanism compensator esenţial în edemul pulmonar este intensificarea drenajului limfatic şi înlăturarea surplusului de lichid din spaţiile intercelulare.

Edemul pulmonar influenţează ventilaţia pulmonară prin reducerea spaţiului alveolar, iar diluarea surfactantului reduce elasticitatea parenchimului alveolar. Totodată prezenţa lichidului edematios în alveole împiedică difuzia alveolo-capilară a gazelor, îndeosebi a oxigenului.

Congestia pulmonară. Congestia pulmonară (hiperemia arterială şi venoasă) are în calitate de verigă patogenetică principală mărirea presiunii sângelui în venele şi capilarele pulmonare cu dereglări circulatorii în circulaţia mică şi în vasele bronhiale din circulaţia mare.

Creşterea presiunii sângelui în bazinul arterei pulmonare, în capilarele şi venele pulmonare intensifică filtraţia lichidului vascular în interstiţiu şi alveole (transsudaţie, edem interstiţial şi alveolar). Edemul la rându-i micşorează complianţa alveolelor, măreşte rezistenţa difuziei gazelor, măreşte spaţiul mort alveolar (alveole, în care nu se efectuează difuzia), măreşte adausul venos cu hipoxemie şi hipercapnie arterială. În cazurile cronice are loc degenerescenţa vaselor sanguine şi a alveolelor - pneumoscleroza, concreşterea vaselor cu ţesut conjunctiv, micşorarea capacităţii circulaţiei mici, hipertensiune în circulaţia mică, hiperfuncţia, hipertrofia şi incompetenţa ventriculului drept.

Congestia în venele bronhiale duce la tumefierea mucoasei bronhiilor, îngustarea lumenului şi mărirea rezistenţei aerodinamice.

Un caz aparte de congestie pulmonară şi edem pulmonar este insuficienţa acută a ventriculului drept - astmul cardiac.

Congestia pulmonară se traduce prin dispnee, hiperventilaţie, dereglări respiratorii restrictive şi obstructive, dereglarea difuziei gazelor.

Distresul respirator acut la adulţi. Distresul respirator acut (“pulmon de şoc”, boala peliculelor hialinice) reprezintă un sindrom care include inflamaţia şi infiltraţia parenchimului pulmonar, mărirea permeabilităţii barierei alveolo-capilare, edem pulmonar alveolar, formarea de pelicule proteice ce acoperă suprafaţa alveolară. Letalitatea de pe urma sindromului este de cca 50%. Cauze a distresului respirator acut sunt sindromul coagulării diseminate intravasculare, combustiile, traumatismele masive, şocul hemoragic, cardiogen, anafilactic, traumatic, aspiraţia lichidelor (de ex., la innec), pneumoniile totale, transfuzii masivele, microemboliile masive, agregarea uintravascuară a celulelor sanguine, inactivarea surfactantului alveolar. Rezultatul acţiunii acestor cauze este creşterea considerabilă a permeabilităţii membranelor biologice, inclusiv a barierei alveolo-capilare, transvazarea abundentă şi inundarea alveolelor cu lichid intravacsular bogat în proteine serice inclusiv şi fibrinogen. Coagularea ulterioară a proteinelor extravazate formează pelicule hialinice, care acoperă alveolele şi generază difuzia gazelor cu instalarea hipoxemiei grave ce nu cedează nici chiar la inhalarea oxigenului pur. Induraţia pereţilor alveolari reduce complianţa plămânului, iar inactivarea surfactantului conduce la colabarea lui şi formarea de microatelectaze numeroase.

Distresul respirator acut la copiii nou-născuţi. Distresul respirator acut la nou-născuţi are la bază doi factori patogenetici majori: ischemia parenchimului pulmonar şi insuficienţa producţiei surfactantului alveolar.

Ischemia parenchimului alveolar cu hipoxie conduce la creşterea permeabilităţii membranelor buologice ţi transvazarea abundentă a lichidului intravascular în spaţiile interstiţiale şi alveole. Proteinele ce se conţin în transvazat, inclusiv şi firinogenul, formează pelicule “hialinice” ce acoperă suprafaţa alveolară.

Surfavctantul alveolar începe să se sintetizeze începând cu sptămâna a 20 antenatală, însă mai activ – după săptămâna a 35-36. Aceasta explica incidenţa mare a distresului respirator acut la prematuri. Până la naştere volumul plămânilor copilului constituie cca 40 ml, iar la demararea respiraţiei externe – cca 200 ml. Primul inspir necesită învingerea forţelor de coeziune a alveolelor alipipte şi forţelor centripete ale tensiunii superficiale a lichidului intraalveolar. Primul inspir se efectuează fără de concursul surfactantului şi necesită o presiune transpulmonală de cca 40 mm Hg. După dezlipirea alveolelor produsă de primul inspir intervine acţiunea surfactantului alveolar care micşorează tensiunea superficială a alveolelor, micşorează efortul respirator necesar pentru destinderea alveolelor şi astfel facilitează mişcările respiratorii ulterioare. În insuficienţa surfactantului tensiunea superficială a alveolelor este mare, rezistenţa alveolelor la extindere este lafel mare, ceea ce necesită un efortul respirator considerabil. La aceşti copii după primul inspir amplitudinea respiraţiei discreşte progresiv în pofida contracţiilor viguroase ale musculaturii respiratorii. Se pare că muşchii nu sunt în stare să desfacă plămânii rigizi. În funcţie de gravitate procesul durează 4-5 zile, iar letalitatea maximă se observă pe parcursul a primelor 2 zile.

Fopmarea de pelicule hialinice pe suprafaţa alveolelor dereglează difuzia alveolo-capilară provocând hipoxemie.

Concluzie. Consecinţă a afecţiunilor primare ale parenchimului pulmonar este restricţia pulmonară intraparenchimală - reducerea volumului respirator proporţional cu reducerea volumului plămânilor, dizechilibrul ventilaţie-perfuzie, şuntul intrapulmonar, dereglarea difuziei oxigenului, hipoxemia moderată în repaus şi hipoxemie severă la efort fizic, insuficienţă respiratorie restrictivă. Ca răspuns la hipoxemie survine hiperventilaţia pulmonară, care urmăreşte menţinerea minut volumului respiraţiei în condiţiile umplerii reduse a plămânilor prin accelerarea frecvenţei.

Consecinţele mai tardive sunt inflamaţia şi fibrozarea parenchimului, reducerea vasculaturii cu mărirea rezistenţei periferice în circulaţia mică, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar.

Restricţia plămânilor de orice geneză conduce la *insuficienţă respiratorie restrictivă.* Procesele restrictive se prezintă în mod comun prin reducerea indiciului numit capacitatea reziduală funcţională (*FRC, engl., functional rezidual capacity*) - volumul de aer în plămâni în pauza respiratorie, atunci când muşchii respiratori sunt complectamente relaxaţi iar torentul de aer este oprit. Valoarea FRC este determinată de echilibrul dintre forţa elastică centripetă a plămânilor şi forţa elastică centrifugă a cutiei toracice. Afecţiunile restrictive ale plămânilor se caracterizează prin reducerea FRC şi a altor volume pulmonare: volumului total, capacităţii vitale, volumului respirator şi volumului rezidual funcţional al plămânilor cu păstrarea rezistenţei normale a căilor aeroconductoare. În final se micşorează şi capacitatea totală de difuzie a

plămânilor, se măreşte rezistenta vasculară. Clinic insuficienţa restrictivă se manifestă prin desaturaţia sângelui cu oxigen, în special la efort fizic, cu toate consecinţele.

34.1.1.5. Obstrucţia căilor aeroconductoare superioare.

Căile aeroconductoare servesc pentru pasajul aerului atmosferic până la alveole şi constituie sistemul aeroconductor (doar în bronhiolele respiratorii are loc parţial schimbul de gaze). Căile aeroconductoare constau din trahee, bronhii principali, lobari, segmentari, bronhiole terminale şi parţial din bronhiolele respiratorii. Ultimile se ramifică în 2-11 ducturi alveolare, care formează sacii alveolari, constituiţi din alveole - unităţile funcţionale ale schimbului de gaze.

Căile aeroconductoare sunt protejate de colabare de carcasul cartilajinos prezent în bronhiile cu calibrul de până la circa 1 mm. Toate structurile sistemului aeroconductor până la ducturile alveolare contin muşchi netezi şi doar alveolele nu posedă contractibilitate. Bronhiolele terminale şi cele respiratorii sunt dotate cu muşchi netezi, însă sunt lipsite de suportul mecanic cartilajinos, ceea ce face posibilă spasmarea lor completă, aşa cum se întâmplă în astmul bronşic.

Căile aeroconductoare posedă rezistenţă mecanică aerodinamică. Luând în consideraţie faptul, că mişcarea aerului prin căile aeroconductoare poartă un caracter predominant laminar (doar în locurile ramificaţiilor, a îngustărilor sau lărgirilor mişcarea devine turbulentă) ea poate fi descrisă prin ecuaţia Hagen - Poiseuille :

$$R = \frac{\Delta P}{Q},$$

unde ΔP este diferenţa dintre presiunea atmosferică şi cea intraalveolară, Q - viteza volumetrică a aerului inspirat, R - rezistenta aerodinamică. Rezistenta aerodinamică mai depinde încă şi de densitatea aerului inspirat: de exemplu, aerul comprimat are o densitate mai mare şi din aceată cauză opune o rezistenţă mai mare decât cea a aerului la presiunea atmosferică normală. Or rezistenţă aerodinamică a căilor respiratorii este un indice variabil, care depinde de diametrul căilor respiratorii (creşte la îngustarea bronhiilor), de densitatea aerului (creşte paralel cu presiunea), de caracterul mişcării aerului (creşte la trecerea de la mişcarea laminară la cea turbulentă), de viteza volumetrică a aerului (creşte proportional cu mărirea vitezei). Toate acestea determină faptul, că la respiraţia liniştită rezistenţa aerodinamică a căilor respiratorii este mai mică decât forţa elastică a plămânilor, din care cauză expiraţia se efectuează în mod pasiv. La respiraţia energică şi accelerată rezistenţa aerodinamică depaşeşte forţa elastică a plămânilor, ceea ce necesită energie suplimentară pentru efectuarea expiraţiei forţate. Rezistenţa aerodinamică la rând cu rezistenţa elastică a alveolelor şi rezistenţa neelastică a ţesuturilor toracelui determină efortul respirator - lucrul mecanic efectuat de musculatura respiratorie.

Forma maloră a dereglărilor funcţiei căilor respiratorii este obstrucţia.

Obstrucţie se numeşte mărirea rezistenţei căilor aeroconductoare, care împiedică sau face imposibilă ventilaţia pulmonară – survine insuficienţa respiratorie obstructivă. Obstrucţia căilor respiratorii se clasifică în funcţie de localizarea anatomică şi gradul îngustării (stenozei) şi în funcţie de biomecanica respiratorie:

1) obstrucţia ce dereglează concomitent inspiraţia şi expiraţia:

a) strictura sau compresia căilor respiratorii suoperioare extra- şi intratoracice;

b)spasmul cu obstrucţia căilor respiratorii mici (bronşita obstructivă cronică, astmul bronşic);

obstrucţie labilă care depinde de faza şi particularităţile respiraţiei (inspiraţia sau expiraţia energică):

obstrucţie predominant inspiratorie (paralizia coardelor vocale, traheomalaceea în partea extratoracică;

obstrucţie predominant expiratorie (colapsul traheei în traheomalacea intratoracică,

colapsul bronhial sau bronhiolar în emfizemul pulmonar).

În obstrucţia căilor aeroconductoare are loc creşterea rezistenţei torentului de aer ceea ce necesită un efort respirator mărit. Astfel, la micşorarea razei bronhiei de 2 ori rezistenţa creşte de 16 ori. Din această cauză chiar şi o reducere neesenţială a lumenului căilor aeroconductoare antrenează o creştere substanţială a rezistenţei. În acest context un pericol deosebit prezintă căile aeroconductoare proximal de bifurcaţia traheei, pe seama cărora revine cca 80% din rezistenţa totală a arborelui bronhial.

Obstrucţia laringelui sau traheei (corpi străini, tumori, edem) antrenează dereglări letale de ventilaţie – asfixia. *Asfixia* reprezintă insuficienţa respiratorie acută caracterizată prin dereglarea aportului de oxigen (hipoxemie) şi a eliminării dioxidului de carbon (hipercapnie). În evoluţia asfixiei se evidenţiază câteva perioade. Prima perioadă se manifestă prin respiraţie accelerată şi profundă cu prevalarea inspirului – dispnee inspiratorie. Perioada a doua se caracterizează prin micşorarea progresivă a a frecvenţei respiraţiei cu păstrarea amplitudinei maximale şi prevalarea expirului – dispnee expiratorie. În perioada a treia la rând cu scăderea frecvenţei diminuează şi amplitudinea respiraţiei; această perioadă conduce consecvent la stopul respirator (pauza terminală), urmat de restabilirea de scurtă durată a respiraţiei (respiraţie agonală, terminală, gasping) după care se finalizează cu sistarea definitivă a respiraţiei – moartea clinică.

În obstrucţia bronhiilor mari (de ex., la creşterea endobronhială a tumorii) ventilaţia regiunii respective a plămânului (lob, segment) este întreruptă, aerul sechestrat se rezorbe şi plămânul colabează - survine atelectazia obstructivă.

34.1.1.5. Obstrucţia căilor aeroconductoare inferioare.

Obstrucţia bronhiolelor este veriga patogenetică principală a astmului bronşic şi bronşitei cronice obstructive. Se caracterizează prin îngustarea căilor respiratorii mici (bronhii subsegmentari şi bronhiolele terminale) provocată de spasmul acestora, de acumularea mucusului şi de tumefierea mucoaselor. În plus expiraţia este însoţită de o obstrucţie suplimentară, patogenia căreia constă în faptul, că căile aeroconductoare mici sunt lipsite de suportul cartilajinos, din care cauză presiunea excesivă, care se crează în plămâni în timpul expiraţiei le compresează până la gradul de colaps total. Acelaşi rol îl joacă şi picătura de mucus situată în orificiul bronhiolei, care se comportă ca o supapă - în timpul inspiraţiei este deplasată în direcţia alveolelor ceea ce nu genează inspirul, iar în timpul expiraţiei este retrasă în bronhiolă, pe care o obstruează împiedicând expirul. Orice dereglare cronică a expiraţiei duce la hiperinflaţia plămânilor şi mărirea volumului de aer rezidual - emfizem pulmonar.

Rezumativ insuficienţa obstructivă a respiraţiei se caracterizează prin mărirea rezistenţei căilor aeroconductoare la inspiraţie sau expiraţie, dispnee inspiratorie sau expiratorie, micşorarea rezervelor respiratorii, mărirea capacităţii reziduale funcţionale, hiperventilaţie alveolară, compresia regiunilor pulmonare hipoventilate, vasoconstricţie şi creşterea rezistenţei vasculare în regiunile neventilate.

Astmul bronşic sau hiperreactivitatea căilor aeroconductoare reprezintă un proces inflamator cronic a căilor aeroconductoare cu rolul patogenetic predominant al celulelor - mastocite, eozinofile, T-limfocite, macrofagi, neutrofile şi celule epiteliale. La persoanele susceptibile inflamaţia cauzează episoade recurente de dispnee, respiraţie genată, tuse, în special noaptea sau dimineaţa.

Patogenia astmului este complexă şi include 3 componente: inflamaţia căilor aeroconductoare, obstrucţia intermitentă şi hipersensibilitatea bronhială.

Inflamaţia căilor aeroconductoare în astmul bronşic poate fi acută, subacută sau cronică, iar prezenţa edemului sau mucusului contribuie la obstrucţie şi hiperreactivitatea bronhiilor. Principalele celule identificate în inflamaţia căilor aeroconductoare care elimină mediatori inflamatori şi alergici sunt mastocitele şi eozinofilele (secretă histamina, factori chimiotactici, leucotriene, prostaglandine, proteine cationice), macrofagii, T-limfocitele activate, care menţin procesul inflamator prin eliminarea de citokine, fibroblaştii, epioteliocitele, celulele endoteliale, care contribuie la cronicizarea procesului. Aşa factori ca moleculele adeziunii (selectinele, integrinele) au rol în direcţionarea procesului inflamator în căile aeroconductoare. În sumă are loc infiltraţia peretelui bronhiolelor cu celule mononucleare şi eozinofile, hipertonusul musculaturii netede bronhiale, hipersecreţia de mucus, descuamarea epiteliului, hiperplazia muşchilor netezi şi remodelarea căilor aeroconductoare.

Obstrucţia căilor aeroconductoare în astmul bronşic este cauzată de bronhoconstricţie, edem, formarea de dopuri mucoase, remodelarea (deformarea, îngustarea) căilor aeroconductoare. Gradul reversibilităţii obstrucţiei este funcţie a modoficărilor structurale în căile respiratorii provocate de inflamaţie.

Hiperreactivitatea căilor aeroconductoare rezultă răspunsul spasmatic exagerat nespecific al bronhiilor la numeroşi stimuli (temperatura şi umiditatea aerului inspirat, poluanţi atmosferici, efort fizic, psihogenii). De regulă

severitatea clinică a astmului corelează cu gradul de hipersensibilitate a bronhiilor.

Există de asemenea şi astmul (mai corect bronhospasmul) de efort, patogenia căruia este controversată. Astmul de efort este condiţionat de exerciţii sau activitate fizică viguroasă. În acest caz efortul fizic serveşte în calitate de trigger pentru spasmul acut al bronhiilor cu reactivitatea crescută. Se întâlneşte la persoanele cu astm dar şi la cei cu atopie, rinită alergică, cistită fibrotică şi chiar la persoanele sănătoase. Această formă de astm este deseori ignorată de clinicieni. Boala este probabil mediată de pierderea de apă şi căldură din căile respiraorii. Astel, căile respiratorii superioare suportă temperatura aerului inspirat egală cu 37°C şi umiditatea de 100%. În hiperventilaţia evocată de efort fizic (sau în hiperventilaţia emotivă) nasul nu este în stare să asigure tranzitul necesar de aer, din care cauză persoanele respiră prin gură, ceea ce nu umezeşte şi nu încălzeşte destul aerul inspirat şi provocă bronhospasmul. Lavajul bronhoalveolar în aceste cazuri nu demonstrează creşterea mediatorilor inflamatori.

Or în afecţiunile obstructive iniţial este păstrat întreg potenţialul funcţional al sistemului respirator (suscitarea şi realizarea efortului respirator, complianţa şi elasticitatea structurilor) cu excepţia capacităţii aeroconductoare a plămânilor – are loc mărirea reziistenţei căilor aeroconductoare. Ulterior consecutiv instalării dishomeostaziilor gazoase şi acido-bazice se dereglează funcţia centrului respirator cu escalarea proceselor patologice până la inhibiţia centrului şi stopul respirator.

O consecinţă comună pentru obstrucţia căilor aeroconductoare superioare şi inferioare este insuficienţa respiratorie obstructivă.

Manifestările şi consecinţele dereglării ventilaţiei pulmonare.

Dereglarea ventilaţiei pulmonare se manifestă funcţional prin modificări stereotipe, principalele fiind hipoventilaţia alveolară centrală, hipoventilaţia secundară, hiperventilaţia, apneea nocturnă, apneizia, respiraţia periodică, dizechilibrul ventilaţie / perfuzie, hiperventilaţia spaţiului mort, dispneele, alcaloza şi acidoza respiratorie, insuficienţa respiratorie.

Apneea nocturnă include două noţiuni: apnea obstructivă şi apneea centrală. Apneea obstructivă este cauzată de obstrucţia la nivelul faringelui (colaps faringeal), iar apnea centrală survine prin slăbirea controlului nervos al respiraţiei. Obstrucţia recurentă a căilor respiratorii superioare în somn reprezintă o interacţiune complexă a mecanismelor anatomice, fiziologice şi neuromusculare – faringele mic şi compliant, presiunea transmurală de colabare generată de presiunea subatmosferică intralumenală mai mică decât presiunea extralumenală, obezitatea, craniul brahicefalic, polipi, deviaţii septale, tumori, traume, stenoză. Se caracterizează prin episoade repetitive de apnee (mai mult de 10 sec**,** însă rareori mai mult de 2 min) în asociaţie cu desaturaţia sângelui cu oxigen, hipoxie, trezire din somn, sforăit, hipersomnolenţă ziua**.** Patogenia apneei centrale nu este cunoscută. Se ştie doar că în apneea obstructivă se fac eforturi ventilatoare, iar în cea centrală efortul ventilator lipseşte.

Hipoventilaţia pulmonară centrală poate avea caracter idiopatic sau este în relaţie cu afecţiunile centrului respirator şi ridicarea pragului de excitaţie a acestuia. Sindromul hipoventilator secundar se întâlneşte la obezi (hipoventilaţia de zi), iar sindromul hipoventilator primar (sindromul Piquic) se observă la persoanele fără obezitate.

Apneizie se numeşte respiraţia cu inspir prelungit, convulsiv şi cu întârzierea expirului. Patogenia acestei forme de dereglare a ventilaţiei pulmonare constă în discordanţa interrelaţiilor antagoniste a centului inspirator şi celui expirator şi a activităţii centului pneumotactic, iar rezultatul este inhibiţia tardivă a inspirului.

Respiraţia periodică se caracterizează prin întreruperea repetată, periodică de scurtă durată (cca 20 sec) a respiraţiei. În mod normal la concentraţia constantă de oxigen în sânge volumul respirator şi frecvenţa respiraţiei în stare de veghe variază în limite mici cu modificări ale presiunii oxigenului în sânge ce nu depăşesc 2-3 mm Hg. În somn sau la sedaţie respiraţia devine mai atenuată şi iregulară - au loc modificări periodice ale amplitudinei şi frecvenţei respiraţiei determinate de micşorarea sensibilităţii centrului respirator la stimulii fiziologici, mărirea pragului de excitaţie a acestuia, ceea ce necesită un grad mai elevat de hipoxemie şi hipercapnie şi, respectiv, o perioada mai lungă pentru atingerea valorilor pragale. Acest fenomen de iregularitate a respiraţiei devine şi mai pronunţat în cazul dezechilibrului dintre perfuzie şi ventilaţie (de ex., la pacienţii cu emfizem pulmonar sau obstrucţia bronhilor), hipoxemie arterială şi se manifestă în repaus, dar mai ales în somn sau la sedaţie. În aceste cazuri survine respiraţia periodică, caracterizată prin intermitenţa respiraţiei cu perioade de apnee mai lungi decât intervaluzl dintre două cicluri respiratorii în repaus.

Respiraţia periodică *Kussmaul* în forma de respiraţie adânca şi regulată (ritmică) reprezintă hiperventilaţia compensatorie în cazul acidozei metabolice - de ex., în coma cetodiabetică, insuficienţa renala cu uremie.

Respiraţia periodică *Cheyne-Stokes* se caracterizează prin grupuri de mişcări respiratorii cu variaţii regulate ale profunzimii respiraţiei de la minimum la maximum întrerupte de perioade de apnee. Aceasta este o formă de hiperventilaţie şi se observă în cazurile, în care excitabilitatea centrului respirator este micşorată, retroreglarea (feed-back-ul) centrului respirator întarzie şi este necesară o cantitate mai mare de impulsuri nervoase de la receptori (şi respectiv un grad mai mare de hipoxemie sau hipercapnie) pentru a suscita inspiratia, ceea ce explică perioadele de apnee.

Dereglarea raportului ventilaţie/ perfuzie este o manifestare generală a restricţiei şi obstrucţiei pulmonare. Schimbul efectiv de gaze dintre sângele circulaţiei mici şi aerul alveolar necesită două condiţii asociate: ventilaţia alveolelor şi perfuzia capilarelor alveolare. Chiar şi în respiraţia normală nu toate alveolele sunt ventilate în aceiaşi măsură. Lafel şi perfuzia sanguina a plămânilor nu este uniformă pentru toate regiunile anatomice ale plămânilor. De ex., la persoanele sănătoase în repaus lobii inferiori ai plămânilor sunt mai bine ventilaţi decât cei apicali, în schimb lobii apicali sunt mai bine perfuzaţi. Din această cauză raportul dintre ventilaţie şi perfuzie nu este egal cu 1 pentru toate regiunile plămânilor după cum reiese din calcule teoretice pentru ambii plămâni (minut volumul ventilaţiei alveolare egal cu 5,1 litri/min raportat la debitul sanguin al circulaţiei mici egal cu circa 5 litri/min). În realitate la barbaţii adulţi raportul total ventilaţie / perfuzie pentru ambii plămâni este egal în mediu cu 0,85 în repaus. O explicaţie parţială a coeficientului micşorat este faptul, că în repaus nu toate alveolele pulmonare sunt perfuzate. La efort fizic, în hipoxie ventilaţia alveolară creşte în proporţie mai mare decât perfuzia, cee ce rezultă mărirea coeficientului; din contra, în hipoventilaţie coeficientul se micşorează.

În patologia sistemului respirator se instalează diferite variante de dereglări a raportului ventilaţie/perfuzie. Procesele patologice cu staţionarea aerului alveolar (de ex., obstrucţia bronhiilor şi atelectazia obstructivă) conduc la instalarea în alveolele neventilate a echilibrului difuzional staţionar la nivelul valorii compoziţiei găzoase a sângelui venos (40 mm Hg de oxigen şi 46 mm Hg de dioxid de carbon) – or sângele nu se arterializează. În procesele patologice cu staţionarea hemocirculaţiei în circulaţia mică (de ex., embolia unei ramuri a arterei pulmonare) difuzia se echilibrează staţionar la nivelul valorilor sângelui arterial (95 mm Hg de oxigen şi 40 mm Hg de dioxid de carbon), însă sângele arterializat nu parvine în circulaţia mare.

Astfel schimbul de gaze nu se petrece în alveolele neventilate, dar perfuzate, în alveolele ventilate, dar neperfuzate şi în alveolele neventilate şi neperfuzate. Totalitatea alveolelor enumerate constituie *spaţiul mort funcţional*, care împreuna cu *spaţiul mort anatomic* formează spaţiul mort total. Efectul final al dereglării raportului ventilaţie / perfuzie este hipoxemia arterială.

În condiţii patologice disbalanţa dintre ventilaţie şi perfuzie poate avea două aspecte cu acelaşi rezultat final: ventilaţia săracă (sau zero) în plămânii perfuzaţi (de ex., în atelectazie) şi perfuzie săracă (sau zero) în plămânii ventilaţi (de ex., în suntul arterio-venos dreapta- stânga).

Modificările ventilaţiei şi perfuziei pot apărea şi în regiuni discrete ale plămânilor (lobi, segmenţi, lobuli ş.a.), formând patru variante principale: a) ventilaţie normală / perfuzie normală; b)ventilaţie normală / perfuzie săracă; c)ventilaţie săracă / perfuzie normală şi d) ventilaţie săracă / perfuzie săracă.

Cea mai frecventă cauză a raportului patologic ventilaţie / perfuzie este mărirea rezistenţei căilor respiratorii cu emfizem delimitat (alveolele hiperumflate nu pot «expira») şi micşorarea complianţei (extensibilităţii) alveolelor (de ex., compresia din direcţia pleurei, fibroza parenchimului pulmonar) - alveolele colabate nu pot «inspira». Prezenţa în vecinătate a alveolelor hipo- şi hiper ventilate cauzează scăderea concentraţiei oxigenului în sânge, însă puţin influenţează concentraţia dioxidului de carbon. Aceasta se explică prin faptul, că hiperventilaţia declanşată de hipercapnie asigură eliminarea efectivă a dioxidului de carbon, însa nu compensează deficitul de oxigen. De menţionat, că hipoventilaţia alveolelor induce prin intermediul reflexului alveolo-capilar spasmul vaselor alveolare şi micşorarea perfuziei în aceleaşi alveole neventilate.

Consecinţele ventilaţiei şi perfuziei neuniforme sunt:

1) hipoxemia arterială alături de normocapnie (la efort fizic hipoxemia scade);

2) dereglarea regională a perfuziei plămânilor cauzată de reflexul alveolo-capilar în alveolele

neventilate;

3) mărirea spaţiului mort funcţional;

4) micşorarea complianţei dinamice şi mărirea frecvenţei respiraţiei;

5) hipoxemia arterială care creşte în somn (în respiraţia atenuată distribuţia gazelor în diferite regiuni pulmonare devine şi mai neuniformă).

Hiperventilaţia spaţiului mort. Volumul total al sistemului aeroconductor, începând cu traheea şi terminând cu bronhiolele terminale, constituie *spaţiul mort anatomic*, deoarece aici nu se efectuează schimbul alveolo-capilar de gaze. Valoarea absolută a spaţiului anatomic mort este egală la adulţi cu circa 150 ml şi reprezintă o mărime constantă pentru diferite regimuri de respiraţie (profundă, superficială, frecventă, rară). O importanţă fiziologică mai mare are valoarea relativă a acestui spaţiu în raport cu volumul respirator variabil. Astfel, în repaus la o respiraţie cu o amplitudine normală şi cu volumul respirator egal cu 500 ml spaţiul mort anatomic egal cu 150 ml constituie aproximativ 30% din volumul respirator. La o respiraţie profundă cu volumul respirator egal cu 3000 ml acelaşi spaţiu mort de 150 ml va constitui doar 5%, iar la o respiraţie superficială cu volumul respirator egal cu 150 ml acelaşi spaţiu mort va constitui deja 100%. În ultimul caz este ventilat doar spaţiul mort, ceea ce echivalează cu asfixia.

La rând cu spaţiul mort anatomic există şi noţiunea de *spaţiu mort funcţional*, care cuprinde totalitatea de alveole neventilate/neperfuzate, neventilate/perfuzate, ventilate/neperfuzate, în care de asemenea nu se petrece schimbul de gaze. Spaţiul mort funcţional calculat prin pCO_2 în sânge este egal în repaus cu 35% din volumul respirator, iar la efort fizic viguros - cu 20%.

Hiperventilaţia spaţiului mort survine fie la dereglarea primară a ventilaţiei pulmonare fie la dereglarea primară a perfuziei pulmonare. Cauzele principale ale hiperventilaţiei spaţiului mort sunt următoarele:

torentul inegal de aer în regiunile adiacente hipo- şi hiperventilate cu redistribuirea torentului în direcţia porţiunilor hiperventilate; în rezultat regiunile hipoventilate sunt şi mai mult sărăcite de aer;

ventilaţia alveolelor neperfuzate sau ventilaţia alveolelor cu o rezistenţă mare difuzională, în care schimbul de gaze este blocat; ulterior în mod reflex şi prin acţiuni locale a serotoninei, histaminei survine bronhoconstricţia aleveolelor neperfuzate cu micşorarea ventilaţiei – în aşa mod aceste alveole devin nu numai neperfuzate, ci şi neventilate;

atelectazie – perfuzia alveolelor neventilate; ulterior, la micşorarea presiunii oxigenului în alveole mai jos de 60 mm Hg, în mod reflex survine spasmul vaselor în alveolele neventilate cu micşorarea ulterioară a perfuziei – în aşa mod aceste alveole devin nu numai neventilate, ci şi neperfuzate;

lărgirea şi ventilaţia predominantă a zonelor de tranzit aerian (alveolele respiratorii şi ducturile alveolare), cu hipoventilaţia alveolelor (de ex., în emfizemul centrolobular).

Efectul lărgirii şi hiperventilaţiei spaţiului mort funcţional constă în micşorarea proporţională a ventilaţiei spaţiului efectiv, în care se efectuează schimbul de gaze. La rândul său hipoventilaţia spaţiului efectiv micşorează capacitatea totală de difuzie a plămânilor, ceea ce antrenează hipoxemie şi hipercapnie arterială.

Dispneea. Dispnea este modificarea ritmului, aplitudinei şi frecvenţei respiraţiei externe, cu mărirea efortului musculaturii respiratorii; dispneea este însoţită de senzaţia subiectivă a insuficienţei de aer (lipsa satisfacţiei de la

respiraţie). Dispnea poate fi permanentă, inclusiv şi în repaus sau doar la efort fizic.

În funcţie de cauzele declanşatoare dispneea poate fi centrală, pulmonară, extrapulmonară (cardiacă şi extracardiacă).

Dispneea centrală este rezultatul modificării excitabilităţii centrului respirator şi a interrelaţiilor dintre centrul inspirator, expirator şi pneumotactic. Factorii patogenetici ai dispneei pulmonare sunt mărirea rezistenţei căilor aeroconductoare (obstrucţia), micşorarea complianţei pulmonare (restricţia), hiperventilaţia spaţiului mort, hiperventilaţia în caz de hipoxemie pulmonară. Patogenia dispneei cardiace rezidă pe insuficienţa debitului cardiac (absolută în repaus sau relativă în raport cu necesităţile metabolice crescute), hipoxemie severă în caz de şunt dreapta-stanga şi a. Factorii patogenetici ai dispneei extracardiace sunt hipoxiile de orice origine (în afară de cea cardiacă), anemiile şi acidoza metabolică.

Pentru toate formele de dispnee sunt caracteristice devierile compoziţiei gazoase a sângelui (hipoxemie, hipercapnie, acidoză).

Caracteristicele esenţiale ale dispneei sunt specifice pentru fiecare formă concretă. Astfel, specifice pentru dispneea pulmonară sunt modificările rezistenţei aerodinamice, a complianţei plămânilor, modificarea capacităţii totale şi volumurilor plămânilor. Dispnea extracardiacă (de ex., în anemii de diferită etiologie) se caracterizează prin micşorarea concentraţiei de hemoglobină, a presiunii oxigenului în sângele arterial, mărirea conţinutului de hemoglobină redusă, micşorarea pH, micşorarea bicarbonatului standard. Dispnea cardiacă este asociată de micşorarea debitului cardiac şi a diferenţei arterio-venoase de oxigen şi dioxid de carbon.

Dispneile evoluează în formă de respiraţie frecventă şi profundă, frecventă şi superficială, profundă şi rară.

Respiraţia profundă şi accelerată (hiperpneea) este rezultatul creşterii excitabilităţii centrului respirator în hipoxemie, hipercapnie, acidoză nerespiratorie. Se întâlneşte la efort fizic, hipoxie de orice origine, stres psiho-emoţional. Hiperpneea are caracter adaptativ sau compensator determinat de hiperventilaţia alveolară, creşterea volumului respirator şi a minut-volumului respiraţiei, ameliorarea hemodinamicei în circulaţia mică. Hiperpneea poate conduce şi la modificări dishomeostatice (hipocapnie, alcaloză respiratorie).

Respiraţia frecventă superficială (polipneea) are la bază inhibiţia prematură prin feed-back a inspirului. Se întâlneşte în atelectazie pulmonară, hipertensiune intrapleurală, reducţia capacităţii vitale a plămânilor, prezenţa în alveole a lichidelor, pneumonie. În polipnee se instalează hipoventilaţia alveolară – scade volumul respirator concomitent cu creşterea relativă a volumului spaţiului mort anatomic, se micşorează minut-volumul respiraţiei ceea ce conduce la hipoxemie. La rând cu aceasta diminuează presiunea negativă intrapleurală, ceea ce nu favorizează returul venos spre cord. În plus dezavantajul repiraţiei accelerate şi superficiale este majorarea efortului respirator cu scăderea randamentului, consumul ineficient de energie şi în final aprofundarea hipoxiei.

Respiraţia rară şi profundă (bradipneea) este rezultanta creşterii excitabilităţii centrului respirator în combinaţie cu inhibiţia tardivă prin feed-back a inspirului. Poate apărea la mărirea rezistenţei căilor aeroconductoare (stenoza), în hipoxia gravă şi durabilă. Respiraţia rară şi profundă are caracter compensator (creşterea volumului respirator menţine minut – volumul respiraţiei rare). Avantajul respiraţiei profunde şi rare este randamentul sporit al efortului respirator. O dată cu micşorarea amplitudinei bradipneea conduce la micşorarea ventilaţiei pulmonare şi insuficienţă respiratorie.

În dispnei se stabileşte un raport modificat dintre fazele ciclului respirator cu predominarea inspirului (*dispnee inspiratorie*, de ex., în stenoza căilor aeroconductoare superioare) sau a expirului (*dispnee expiratorie*, de ex., în astmul bronşic).

Un simptom caracteristic subaprovizionarii organismului cu oxigen, care însoţeşte dispneea este cianoza. ***Cianoza*** este coloraţia albăstrie a pielii şi mucoaselor (buzelor, urechilor, unghiilor) indusă de mărirea concentraţiei de hemoglobină redusă (neoxigenată) în sângele capilar (mai mare de 45 g/litru, ceea ce constituie cca 25% din toată hemoglobina disponibilă). De menţionat, că gradul cianozei mai depinde şi de conţinutul sângelui în reţeaua de capilare subpapilare. Astfel, în hipoxemia arterială asociată de eritrocitoză compensatorie cianoza este mai pronunţată, în timp ce în anemii şi hemoragii cianoza este mai puţin pronunţată. Cauzele cele mai frecvente ale cianozei la copii sunt malformaţiunile cardio-vasculare, iar la adulţi - bronşita obstructivă şi emfizemul pulmonar.

Hipoventilaţia alveolară.

Un undice cantitativ al ventilaţiei pulmonare este concentraţia de dioxid de carbon în aerul alveolar. Dioxidul de carbon format în metabolismul acizilor graşi şi a carbohidraţilor este ehalat de plămâni în mod homeostatic cu menţinerea presiunii acestui gaz în sînele arterial şi aerul alveolar la valoarea de 39-41 mm Hg, ceea ce corespunde cu *normoventilaţia.* Respectiv micşorarea sau creşterea valorii acestui indiciu este interpretată ca hipeventilaţie şi hipoventilaţie.

Hipoventilaţia alveolară este micşorarea minut-volumului respiraţiei ulterior micşorării amplitudinei, frecvenţei respiraţiei sau a ambilor indici concomitent. Se caracterizează prin creşterea presiunii parţiale a dioxidului de carbon în arul alveolar mai sus de 41 mm Hg. Deficitul ventilaţiei în raport cu necesităţile actuale ale organismului conduce la mărirea concentraţiei de dioxid de carbon şi micşorarea concentraţiei de oxigen în sângele arterial (hipercapnie şi hipoxemie) şi în aerul alveolar. În funcţie de patogenie hipoventilaţia este de tip restrictiv şi obstructiv.

În clinică se evidenţiază mai multe forme de hipoventilaţie – centrală primară şi secundară, restrictivă, obstructivă.

În hipoventilaţia alveolară centrală *primară*, patogenia căreia nu este cunoscută, SNC nu integrează semnalele de la cimioreceptorii periferici care funcţionează normal, în schimb aceste persoane pot în mod voluntar să provoace hiperventilaţia şi să normalizeze presiunea oxigenului şi a dioxidului de carbon în aerul alveolar şi în sânge.

Cauze a hipoventilaţiei centrale *secundare* pot fi depresia reglării centrale (droguri, substanţe pentru narcoză, benzodiazepine, barbiturice), afecţiuni cerebrale (encefalita, traume, dereglări în nevrax).

Frecvente sun cazurile de hipoventilaţie *restrictivă* provocată de afecţiunile restricţia pulmonară extraparenchimală şi intraparenchimală. În dereglările neuro-musculare este redusă capacitatea vitală şi rezerva expiratorie ulterior slăbiciunii muşchilor respiratori. Volumul rezidual se păstrează.

În deformaţiile cutiei toracice hipoventilaţia apare secundar micşorării complianţei cutiei toracice cu reducerea inspiraţiei. Spaţiul mort alveolar nu este mărit, însă raţia volum mort-volum respirator este mărită datorită reducerii volumului inspiraor.

O formă particulară şi frecvent întâlnită a hipoventialţiei este obezitatea. S-a stabilit, că pacienţii obezi manifestă o incidenţă sporită de defecte ventilatorii restrictive - capacitatea totală a plămânilor este redusă cu 20%, iar ventilaţia maximală – cu 40%, efortul respirator este mărit, producţia sporită de dioxid de carbon, complianţa pulmonară scăzută. Şi totuşi, în pofida particularităţilor expuse, cel mai important factor patogenetic al hipoventilaţiei la obezi este, se pare, defectul în controlul central al respirţiei şi anume reactivitatea scăzută la dioxidul de carbon şi hipoxie.

În bolile obstructive cronice hipoventilaţia alveolară obstructivă este secundară mai multor mecanisme: micşorării volumului expirator forţat mai jos de 1L pe secundă, micşorării reactivităţii receptorilor la hipoxie şi hipercapnie, micşorării volumului inspirator, disfuncţiei diafragmului, fatigibilităţii musculare, hipeinflaţiei.

Consecinţele principale ale hipoventilaţiei alveolare sunt determinate patogenetic de doi factori: hipoxia alveolară şi hipercapnia alveolară.

Hipoxia alveolară antrenează hipoxemia arterială. Hipoxemia cronică duce la stimularea secreţiei de către rinichi a eritropoetinelor şi intensificarea eritropoezei, mărirea masei de eritrocite circulante, hipervolemie policitemică, hemoconcentraţie, mărirea hematocritului şi a vâscozităţii sângelui, dereglări microcirculatorii, pericolul trombozei şi emboliei. Odată cu micşorarea presiunii oxigenului în alveole se declanşează refexul alveolo-vascular, care contractă vasele sanguine, măreşte rezistenta vasculară pulmonară şi conduce la hipertensiune în circulaţia mică chiar şi în cazul debitului cardiac normal. Ulterior hipertensiunea în circulaţia mică poate fi cauza cordului pulmonal (hiperfuncţia, hipertrofia şi, eventual, insuficienţa ventriculului drept).

Mărirea concentraţiei de dioxid de carbon în alveole conduce la hipercapnie arterială, ceea ce antrenează dilatarea vaselor cerebrale şi mărirea debitului sanguin cerebral. Irigarea abundentă a creierului duce la hiperproducţia lichidului cefalo-rahidian cu mărirea volumului şi presiunii intracraniene. De menţionat, că în acest fenomen rolul patogenetic îi aparţine anume hipercapniei, deoarece restabilirea normoxemiei prin inhalarea oxigenului nu restabileşte tensiunea intracraniană până când nu este restabilită concentraţia dioxidului de carbon. Din cauză, că hipoxemia provoacă o uşoară mărire a debitului coronarian, hipoventilaţia alveolară rareori duce la insuficienţa coronariană.

Hipercapnia este sinonimul acidozei respiratorii. În cazurile cronice ea este parţial compensată de bicarbonatul standard. Mărirea capacităţii sistemelor tampon rezultă din modificarea raportului natriu / clor în favoarea natriului. De menţionat, ca în condiţiile de hipoventilaţie alveolară sensibilitatea centrului respirator la acţiunea dioxidului de carbon şi ionilor de hidrogen este scăzută. În aceste condiţii mai importantă devine reglarea respiraţiei prin acţiunea oxigenului asupra corpusculilor carotidieni. Din această cauză, inhalarea oxigenului curat în hipoventilaţia alveolară cronică lichidează hipoxemia şi poate aboli reglarea respiraţiei prin corpusculii carotidieni, ceea ce reduce şi mai mult ventilaţia alveolară până la apnee, amplifică hipercapnia şi acidoza respiratorie. Acelaşi efect are şi administrarea sedativelor, substanţelor narcotizante, care chiar şi în doze terapeutice pot duce la supresia respiraţiei. Din această cauză administrarea sedativelor şi oxigenoterapia hipoventilaţiei alveolare necesită monitoringul perpetuu al respiraţiei.

Hipoventilaţia alveolară este de regulă asociată de dereglări al ventilaţiei / perfuziei, din care cauză hipoxemia poate fi mai severă decât hipercapnia.

Acidoza respiratorie este un proces patologic integral provocat de hipoventilaţia alveolară. Din cauză, că producţia de dioxid de carbon se petrece intens, hipoventilaţia pulmonară conduce la ridicarea promptă a presiunii lui în sângele arterial (hipercapnia). Surplusul de dioxid de carbon conduce la micşorarea raportului HCO_3 şi $PaCO_2$ (presiunea dioxidului de carbon în sîngele arterial) şi scăderea pH. Hipercapnia şi acidoza respiratorie survine în cazul, în care ventilaţia pulmonară şi eliminarea dioxidului de carbon din plămâni este mai puţin intensă decât producţia acestuia în ţesuturi.

Acidoza respiratorie poate fi acută şi cronică. Acidoza respiratorie *acută* apare la dereglări severe ale ventilaţiei şi este provocată de depresia centrului respirator în boli şi intoxicaţii, dereglări neuromusculare (miastenia gravis, scleroza laterală amiotrofică, miodistrofie), de obstrucţia căilor aeroconductoare (astm bronşioc, afecţiuni pulmonare cronice obstructive în faza de exacerbaţie). În acidoza respiratorie acută presiunea dioxidului de carbon în sângele arterial ($PaCO_2$) este mai mare de 47 mm Hg (hipercapnia), iar pH mai mic de 7,35 (acidemia). În acidoza respiratorie acută compensarea apare în 2 etape: iniţial (timp de 1 oră) are loc compensarea prin sistemele tampon celulare, ceea ce măreşte bicarbonatul seric (HCO_3^-) doar cu 1 mEq L pentru fiecare 10 mm Hg de $PaCO_2$. Etapa a 2, care apare în 3-5 ore după instalarea acidozei, reprezintă compensarea renală prin excreţia crescută a acidului carbonic şi reabsorbţia mărită de bicarbonat. În această perioadă bicarbonatul plasmei creşte cu 3,5 mEq L pentru fiecare 10 mm Hg de $PaCO_2$.

Acidoza respiratorie *cronică* este secundară afecţiunilor pulmonare cronice obstructive. În acest caz hipoventilaţia include mai multe mecanisme, inclusiv şi scăderea reactivităţii la hipoxie şi hipercapnie, mărirea coeficientului ventilaţie-perfuzie prin lărgirea spaţiului mort, micşorarea funcţiei diafragmului, obezitate, defecte ventilatoare restrictive (fibroza interstiţială, deformaţiile cutiei toracvice). În acidoza respiratorie cronică are loc hipercapnia cu pH aproape normal compensat de rinichi, dar cu mărirea bicarbonatului seric (HCO_3^-).

Manifestările clinice ale acidozei respiratorii nu sunt specifice şi constău din cianoză (hipoxemia), depresie mentală, edemul retinei (papiledem). Compoziţia gazoasă a sângelui: acidemia, pH mai mic de 7,35, $PaCO_2$ >47 mm Hg, hipoxemia, mărirea bicarbonaţilor serici, policitemie.

Hiperventilaţia pulmonară

Hiperventilaţia reprezintă mărirea minut-volumului respiraţiei. Deosebim hiperventilaţie *alveolară* şi hiperventilaţia *spaţiului mort*. La valori egale a minut-volumului hiperventeliţia spaţiului mort echivalează cu hipoventilaţie alveolară efectivă. În hipoxemii hipervantilaţia are caracter adaptativ sau compensator – în aceste cazuri hiperventilaţia este adecvată necesităţilor crescute ale organismului în schimbul de gaze. Există însă cazuri, când hipervantilaţia decurge pe fondalul normoxemiei, are caracter excesiv şi depăşeşte necesităţile organismului în schimbul de gaze (de ex., hiperventilaţia la excitaţia directă a SNC).

Hiperventilaţia alveolară conduce la micşorarea presiunii dioxidului de carbon în alveole şi ulterior în sângele arterial, mai jos de 39 mm Hg. Scăderea presiunii dioxidului de carbon în sângele arterial reprezintă alcaloza respiratorie. Din această cauză hiperventilaţia şi alcaloza respiratorie sunt două fenomene inseparabile.

Hiperventilaţia alveolară, hipocapnia şi alcaloza respiratorie survin în cazul, în care ventilaţia pulmonară şi eliminarea dioxidului de carbon din plămâni este mai intensă decât producţia acestuia în ţesuturi.

Cauzele hipoventilaţiei alveolare şi alcalozei respiratorii sunt afecţiunile directe ale SNC (sindromul algic, anxietatea, psihoze, febra, accidente cerebrovasculare, meningita, encefalita, tumoare, trauma), hipoxemia cu hiperventilaţie compensatorie, medicamente (progesteron, salicilaţi, catecolamine, nicotina), endocrinopatii (gestaţia, hipertiroidismul), stimularea receptorilor din regiunea toracelui (pneumotorax, pneumonie, edem pulmonar, embolism pulmonar).

Consecinţele hiperventilaţiei pulmonare sunt următoarele:

alcaloza respiratorie cu hipocapnie şi micşorarea în plasmă a fosfaţilor anorganici şi a clorului, reducerea bicarbonatului standard şi mărirea concentraţiei de lactat;

hipocalciemie cu hiperexcitabilitatea neuro-musculară până la spasmul tetanic;

dereglări de sensibilitate – parestezii;

micşorarea fluxului sanguin cerebral, coronarian, în piele (acrocianoză);

micşorarea volumului plasmei şi hemoconcentraţia;

tahicardie;

mărirea rezistenţei căilor respiratorii, în special la pacienţii cu astm bronşic.

Alcaloza respiratorie. Alcaloza respiratorie este provocată de hiperventilaţia pulmonară, care conduce la micşorarea $PaCO_2$ (hipocapnia) şi mărirea raportului $HCO_3^-/PaCO_2$ cu mărirea pH (alcaloză). Hipocania se dezvoltă în cazul, în care plămânii elimină mai mult dioxid de carbon decât se produce în ţesuturi.

Alcaloza respiratorie poate fi acută şi cronică. În alcaloza respiratorie cronică $PaCO_2$ este sub limitele normale, însă pH este aproape normal datorită compensării renale.

Patogenia alcalozei respiratorii constă în următoarele. În normă $PaCO_2$ în sângele arterial este menţinută în limitele 39-41 mm Hg. Hiperventilaţia persistentă provocată de diferiţi stimuli, conduce la hipocapnie şi alcaloză. Hipocapnia acută reduce nivelul potasiului şi fosfaţilor în plasmă prin acumularea acestor elemente în celule. Datorită asocierii calciului ionic la albuminele serice nivelul calciului liber de asemenea scade; poate apărea ţi hiponatriemia cu hipocloremie. Majoritatea manifestărilor alcalozei respiratorii este condiţionată de hipocalciemie. Investigaţiile de laborator depistează alcalemia (pH >7.44) şi hipocapnie ($PaCO_2$ <36 mm Hg). Alcaloza respiratorie determină majoritatea manifestărilor hiperventilaţiei alveolare şi hipocapniei.

Insuficienţa respiratorie. Insuficienţă respiratorie se numeşte sindromul apărut la om în repaus şi la respiraţia spontană cu aer la presiunea normală atmosferică caracterizat prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg şi a dioxidului de carbon – mai mare de 46 mm Hg.

În funcţie de etiologie şi patogenie insuficienţa respiratorie se divide în *insuficienţă respiratorie centrală, restrictivă* şi *insuficienţă respiratorie obstructivă.*

Insuficienţa respiratorie centrală survine la afecţiuni directe ale SNC.

Insuficienţă respiratorie restrictivă survine la restricţia ventilaţiei ca consecinţă a proceselor patologice localizate în aparatul neuro-muscular, cutia toracică, pleură, parenchimul pulmonar. Insuficienţa respiratorie obstructivă este rezultatul obstrucţiei căilor aeroconductoare superioare sau inferioare.

În funcţie de compoziţia gazoasă a sângelui insuficienţa respiratorie se divide în insuficienţă respiratorie *hipoxemică* (tip I) şi insuficienţă respiratorie hipoxemică / hipercapnică (tip II).

Insuficienţa respiratorie tip I (hipoxemică) este rezultatul dereglării aportului de oxigen cu păstrarea capacităţii aparatului respirator de eliminare a dioxidului de carbon şi se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen şi hipoxie celulară.

Hipoxemia în insuficienţa respiratorie se caracterizează prin presiunea oxigenului în sângele arterial mai mică de 60 mm Hg (normal – cca 95 mm Hg) şi este consecinţă directă a arterializării insuficiente a sângelui în circulaţia mică.

Aportul total de oxigen spre periferia circulaţiei mari se determină prin produsul debitului cardiac şi a conţinutului de oxigen în sângele arterial. Ca urmare a micşorării conţinutului de oxigen chiar şi în condiţiile hiperfuncţiei cordului şi creşterii debituluii cardiac aportul de oxigen este redus.

Consumul oxigenului se determină prin produsul debitului cardiac şi diferenţei arterio-venoase de oxigen şi este micşorat din cauza micşorării aportului de oxigen.

Hipoxia celulară consecutivă micşorării aportului de oxigen conduce la leziuni celulare proporţionale cu penuria de oxigen şi consecinţele tipice

(leziuni ale membranei citoplasmatice, organitelor celulare, apoptoză, necdroză).

Insuficienţa respiratorie tip II (hipoxemică / hipercapnică) se caracterizează prin dereglarea nu numai a aportului de oxigen, ci şi a eliminării dioxidului de carbon. Insuficienţa respiratorie tip II se caracterizează prin hipoxemie, aportul redus de oxigen spre periferie, consumul redus de oxigen, hipoxie celulară şi în plus prin hipercapnie cu presiunea dioxidzului de carbon în sângele arterial mai mare de 45 mm Hg. Acumularea dioxidului de carbon conduce la acidoză respiratorie. În acest tip de insuficienţă respiratorie leziunile celulare sunt consecinţă a hipoxiei şi acidozei celulare.

34.2. DEREGLĂRILE DIFUZIEI GAZELOR ÎN PLĂMÂNI

Alveolele pulmonare sunt structurile, prin care se efectuează schimbul de gaze dintre aerul alveolar şi sângele circulalaţiei mici. Compoziţia aerului alveolar diferă de cel atmosferic, din care cauză mai corectă este denumirea acestuia de melanj gazos alveolar. Presiunea gazelor în aerul atmosferic, melanjul alveolar, sângele arterial şi venos este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 34.3.

Presiunea gazelor în diferite medii

	Oxigen (mm Hg)	**Dioxid de carbon (mm Hg)**
Aerul atmosferic	158	0,22
Melanjul alveolar	100	40
Sângele venos	40	46
Sângele arterial	95	40

Consumul perpetuu de oxigen constituie circa 250 ml/min/om adult în repaus, iar delivrarea de dioxid de carbon constituie circa 200 ml/min/om adult.

Ventilaţia alveolară este procesul ce menţine constanţa compoziţiei găzoase a organismului în stare de echilibru dinamic.

Unitatea funcţională a schimbului de gaze este complexul histologic format din bronhiolele respiratorii, ducturile alveolare şi sacii alveolari împreună cu vasele sanguine şi limfatice asociate. Ventilaţia alveolară se efectueaza nu atât prin extinderea pereţilor alveolari (suprafaţa acestora creşte doar putin la inspiraţie), cât prin descreţirea cutelor alveolare, asemănătoare cu un sac de hârtie cu diametrul de 100-200 mcm. Timpul necesar pentru difuzia gazelor prin pereţii alveolari este extrem de scurt - doar 2-4 msec.

Caracteristicele esenţiale ale complexului alveolelo-capilar din plămâni sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 34.4.

Caracteristica generală a complexului alveolo-capilar

Parametrul	**Caracteristica**	**Valoarea**
Alveole	Numărul total	300 x 10^6
	Diametrul total	280 mcm
	Aria totală	70 metri patra
	Grosimea medie a peretelui	0,36-2,5 mcm
Capilare	Lungimea medie	10,3 mcm
	Volumul total	140 ml
	Aria totală	70 metri patra
Tranzitul sanguin	În repaus	0,75 sec
	La efort fizic	0,34 sec

Forţa motrică ce asigură difuzia gazelor din alveole în sânge şi în sens opus este gradientul de presiune în aceste două compartimente, care poate fi calculat în baza diferenţei alveolo-capilare. Gradientul presiunii oxigenului constituie cca 45 mm Hg, iar al dioxidului de carbon - 6 mm Hg.. Vectorul difuziei este îndreptat în direcţia gradientului: din alveole - în capilar pentru oxigen şi din capilar - în alveole pentru dioxidul de carbon.

Aspectele cantitative ale difuziei se elucideaza prin legea lui Fick, care stipulează, că torentul difuzional - cantitatea de substanţă ce trece printr-o barieră (m) este direct proporţional cu aria barierei (A), cu gradientul de concentraţie (Ca - Cv) şi cu coeficientul de difuzie (D, care pentru dioxidul de carbon coeficientul de difuzie este de 25 ori mai mare decât pentru oxigen) şi invers proportional cu grosimea barierei difuzionale (L) conform formulei:

$$m = D \frac{A}{L} (Ca - Cv).$$

Bariera alveolo-capilară este constituită din stratul de surfactant, epiteliul alveolar cu membrana bazală, endoteliul capilar cu membrana bazală, stratul de plasmă sanguină dintre endoteliu şi eritrocit, membrana eritrocitului. Citoplasma celulară a eritrocitului reprezintă o parte a barierei difuzionale cu grosimea maximală egală cu 1/3 din grosimea eritrocitului.

Posibilitatea de a asigura adecvat organismul cu oxigen depinde în mod direct de capacităţile difuzionale ale plămânilor şi de compoziţia aerului inspirat. Capacitatea difuzională se măsoară prin cantitatea totală de gaz trecută prin membrana alveolo-capilară în ambele direcţii pe minut pentru gradientul de presiune de 1 mm Hg şi este egală în repaus cu 250 ml de oxigen pe minut. (Mărimea inversă a capacităţii difuzionale este rezistenţa difuzională). Semiperioada de fixare a oxigenului de către eritrocite este de 0,07 sec. Din cauza că oxigenul este fixat de către hemoglobină timpul perfuziei include şi timpul necesar pentru asocierea lui la hemoglobină. Din această cauză întârzierea asociaţiei la rând cu mărirea vitezei circulaţiei sângelui (şi respectiv reducerea timpului de contact dintre eritrocit şi alveole) are acelaşi efect ca şi reducerea suprafeţei de difuzie sau mărirea rezistenţei difuziei. Fiecare din factorii difuzionali enumeraţi devine factor patogenetic, care eventual poate micşora capacitatea de difuzie a plămânilor şi în final afectează schimbul de gaze.

Rezistenţa opusă difuziei gazelor depinde de rezistenţa sumară a membranei alveolo-capilare membranei eritrocitului şi de rezistenţa reacţiei oxigenului cu hemoglobina.

Din factorii care influenţează difuzia gazelor fac parte: a) parametrii fizici ai corpului – capacitatea de difuzie creşte proporţional cu creşterea maqsei corporale, înălţimei şi suprafeţei corpului; b) vârsta şi sexul – capacitatea maximă la 20 ani, la bărbaţi cu 10% mai mare; c) creşte direct proporţional cu volumul plămânilor; d) creşte la efort fizic.

În condiţii normale gradientul alveolar end-capilar (diferenţa de presiune a gazelor dintre aerul alveolar şi porţiunea distală a capilarelor alveolare) după săvârşirea schimbului de gaze constituie pentru oxigen şi dioxid de carbon doar 1-2 mm Hg, ceea ce marturiseşte despre echilibrarea aproape completă a presiunii gazelor din ambele parţi a barierei difuzionale. (De menţionat, că deşi gradientul alveolo-capilar de presiune a oxigenului constituie cca 60 mm, iar a dioxidului de carbon doar 6 mm Hg , din cauza că coeficientul de difuzie şi viteza de difuzie a dioxidului de carbon este mai mare decât cel al oxigenului, procesele decurg complet pentru ambele gaze). În caz de mărire a rezistenţei difuziei gradientul de presiune end-capilar se măreşte, ceea ce denotă incapacitatea plămânilor de a arterializa sângele venos. Din cauza coeficientului de difuzie diferit pentru oxigen şi dioxid de carbon mărirea rezistenţei difuziei afectează în primul rând oxigenul, ceea ce se traduce prin hipoxemie cu normocapnie.

34.2.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor difuziei alveolo-capilare.

Din punct de vedere al etiologiei şi patogeniei pot fi evidenţiate următoarele tipuri de dereglări ale difuziei pulmonare: prin îngroşarea membranei difuzionale, prin reducerea suprafeţei alveolo-capilare şi prin combinarea acestor mecanisme.

Din afecţiunile plămânilor, care reduc capacitatea de difuzie fac parte: a) boala obstructivă cronică a plămânilor (bronşita cronică, emfizemul pulmonar); b) afecţiuni pulmonare restrictive extraparenchimale şi intraparenchimale; c) edemul pulmonar; e) afecţiunile vaselor pulmonare (embolia, tromboza, vasculita, obliterarea).

Îngroşarea barierei alveolo-capilare. Dereglarea difuziei la îngroşarea barierei alveolo-capilare cu păstrarea suprafeţei totale de difuzie se observă în intoxicaţii inhalatoare cu afecţiunea primară a parenchimului pulmonar, edem

pulmonar interstiţial şi alveolar, distresul respirator acut, în stadiile timpurii ale fibrozei pulmonare difuze, în pneumoconioză (silicoză, asbestoză, antracoză), pneumonite, în senilitate. În aceste cazuri se păstrează valoarea normală a capacităţii totale şi vitale a plămânilor şi rezistenţa vasculară pulmonară normală.

Reducerea suprafeţei totale alveolo-capilare. Dereglările difuziei pulmonare sunt condiţionate de micşorarea suprafeţei de difuzie, mărirea rezistenţei difuziei, reducerea capacităţii totale de difuzie a plămânilor. Consecinţe ale dereglărilor difuziei este mărirea gradientului alveolar end-capilar de oxigen (diferenţa de concentraţie a oxigenului în aerul alveolar şi în porţiunea distală venoasă a capilarelor circulaţiei pulmonare), ceea ce denotă difuzia insuficientă a oxigenului şi mărirea adausului venos la sângele arterializat, care vine de la alveolele neefective, hipoxemia arterială, care se agravează la efort fizic.

În caz de fibroză difuză a plămânilor suferă într-o măsură anumită întregul parenchim pulmonar. Bariera alveolo-capilară este substituită cu ţesut conjunctiv, ceea ce duce la reducerea complianţei plămânilor şi capacităţii de difuzie. Restricţia micşorează de asemenea şi capacitatea totală a patului vascular (concreşterea fibroasă a capilarelor), ceea ce conduce la hipertensiune în circulaţia mică şi cord pulmonal cronic.

Parenchimul pulmonar posedă rezerve structurale şi funcţionale esenţiale, din care cauză abolirea chiar şi a 2/3 de parenchim pulmonar în caz de pneumonectomie puţin dereglează capacitatea de difuzie în repaus, iar hipoxemia apare doar la efort fizic.

Din cauzele mai frecvente ale afectării barierei alveolo-capilare fac parte edemul pulmonar şi congestia pulmonară.

Or dereglările difuziei alveolo-capilare au loc la afecţiunea primară a parenchimului pulmonar cu păstrarea în faza iniţială a capacităţilor ventilatorii şi aeroconductoare ale sistemului respirator. Ulterior la dereglările difuzionale se asociază dishomeostaziile generale gazoase şi acido-bazice care în mod secundar afectează ventilaţia iniţiind cercuri vicioase.

Manifestările dereglărilor difuziei alveolo-capilare: hipoxie respiratorie, hipercapnie, acidoză respiratorie, dispnee, hiperventilaţie pulmonară compensatorie.

Manifestările dereglărilor difuziei alveolo-capilare sunt hipoxemia, hipercapnia, acidoza respieratorie, dispnee, asfixie, hiperventilaţie.

34.3. DEREGLĂRILE PERFUZIEI SANGUINE A PLĂMÂNILOR

Perfuzia circuitului mic asigură transportul convecţional al gazelor împreună cu sângele din circuitul mic în circuitul mare şi se efectuează datorită gradientului de presiune sanguină în ventriculul drept şi atriul stâng, Valorile hemodinamicii în circuitul mic sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 34.5.

Parametrii circulaţiei pulmonare

Parametrii	**Valorile,** mm Hg
Presiunea în atriul drept	5-8
Presiunea sistolică în ventriculul drept	15-28
Presiunea end-diastolică în ventriculul drept	0-8
Presiunea sistolică în artera pulmonară	10-25
Presiunea diastolică în artera pulmonar	5-16
Presiunea medie în artera pulmonară	10-19
Presiunea în capilarele pulmonare	5-15
Presiunea în venele pulmonare	9-15

Debitul sanguin prin plămâni (circulaţia mică) este egal cu cel din circulaţia mare şi constituie aproximativ 5 litri/min în repaus. Rezistenţa vasculară în plămâni este mai mică decât în alte regiuni ale patului vascular, ceea ce depinde de diametrul mai mare şi de tonusul mai mic al vaselor circulaţiei mici comparativ cu microvasele circulaţiei mari. Mai mulţi factori măresc tonusul vascular (şi respectiv măresc rezistenţa vasculară micşorând debitul sanguin): stimularea hemoreceptorilor carotidieni, activizarea ortosimpatica, histamina, serotonina, angiotenzina. La efort fizic, febră şi în unele afecţiuni extrapulmonare are loc dilatarea vaselor pulmonare. Spre deosebire de creier, unde hipoxia, hipercapnia şi acidoza provoacă dilatarea vaselor sanguine, în

plămâni aceiaşi stimuli provoacă constricţia precapilarelor, posibil prin eliberarea locală de histamină, serotonină sau prin intermediul ionilor de calciu.

Pasajul eritrocitului prin capilarele pulmonare ocupă circa 0,75 sec, iar pentru difuzia gazelor sunt suficiente doar 0,001 sec. La omul sănătos schimbul de gaze se efectuează prin reţeaua capilară pulmonară cu lungimea totală de 2 x 10^6 metri, cu grosimea peretelui mai mică de 1 mcm şi cu aria totală de cca 70 m^2. Vasele circulaţiei pulmonare conţin 140 ml de sânge. Reţeaua capilară pulmonară este înconjurată de 2 litri de aer (volumul rezidual funcţional).

34.3.1. Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor perfuziei pulmonare.

Dereglările tipice ale perfuziei pulmonare sunt hipoperfuzia şi hiperperfuzia.

Din cele mai importante cauze ale *hipoperfuziei* pulmonare fac parte hipovolemia, insuficienţa cardiacă cu diminuarea debitului cardiac, stenozarea sau obstruarea arterelor pulmonare, şuntul dreapta-stânga.

Hipovolemia – reducerea volumului total de sânge circulant, se întâlneşte în hemoragii şi deshidratări generale şi conduce la hipoperfuzie în ambele circulaţii sanguine. Un caz extrem de hipoperfuzie este şocul.

Reducerea debitului cardiac cu păstrarea funcţiilor ventilatorii şi difuzionale se întâlneşte în insuficienţa cardiacă de orice origine ceea ce rezultă hipoxemie arterială şi hiperventilaţie pulmonară.

Dereglările obturative ale perfuziei pulmonare sunt cauzate de stenoza sau ocluzia ramurilor mari ale arterei pulmonare sau de embolismul masiv al vaselor mici pulmonare.

Embolia pulmonară. Embolia pulmonară reprezintă obturarea vaselor circulaţiei mici cu emboli de diferită origine. Embolii pulmonari reprezintă mai frecvent trombi originari din venele profunde ale picioarelor, însă rareori şi din venele pelvice, renale, membrele superioare, cordul drept. Parvenind în plămâni trombii masivi se reţin în bifurcaţia trunchiului arterei pulmonare, în arterele pulmonare principale sau în ramurile lobare dereglând hemocirculaţia. Trombii mai mici continuă migrarea distală ocluzionând vasele minuscule la periferia plămânilor.

Patogenia insuficienţei respiratorii în embolismul pulmonar constă în mărirea spaţiului mort alveolar pe seaama aleveolelor neperfuzate, ceea ce duce la dereglarea schimbului de gaze cu hipoxemie şi hipercapnie arterială. În aceste cazuri încetarea perfuziei duce la reducerea capacităţii totale de difuzie alveolară. Proeminente sunt dereglările hemodinamice, exprimate prin mărirea rezistenţei vasculare pulmonare, hipertensiunea circulaţiei mici, hiperfuncţia şi uneori insuficienţa ventriculului drept (cord pulmonar acut), micşorarea debitului cardiac primordial în circulaţia mică, mărirea fluxului sanguin prin anastamozele arterio-venoase pulmonare (şuntarea hemocirculaţiei), mărirea adausului venos, hipoxemia şi hipercapnia arterială, hipoxia ţesuturilor. Capacităţile ventilatorii ale plămânilor, inclusiv şi volumul respirator, rămân neschimbate. În calitate de reacţii compensatorii survine hiperventilaţia pulmonară atât a alveolelor perfuzate cât şi a celor neperfuzate. Ulterior din cauza vasoconstricţiei în regiunile neperfuzate survine contracţia bronhiilor cu hipoventilaţi obstructivă, în special la efort fizic. Tahicardia este o manifestare stabilă a hipoperfuziei. În cazurile cronice mai puţin severe însă de durată mai lungă survine hipertrofia ventriculului drept depistată prin ECG şi radiologie (cordul pulmonar cronic).

Consecinţele respiratorii ale emboliei pulmonare acute includ mărirea spaţiului mort, pneumoconstricţia, hipoxemia şi hiperventilaţia. Mai târziu se asociază încă 2 consecinţe: pierderea surfactantului de pe suprafaţa alveolelor neperfuzate şi infarctul plămânului. (Infarctul nu este o consecinţă frecventă deoarece arterele bronhiale menţin circulaţia colaterală.). Hipoxemia arterială ţine de dereglarea echilibrului ventilaţie-perfuzie, de şuntul intrapulmonar, reducerea debitului cardiac prin ferestruica ovală deschisă.

Consecinţele hemodinamice ale emboliei pulmonare sunt reducerea ariei transversale a patului vascular pulmonar, mărirea rezistenţei pulmonare, mărirea postsarcinei ventriculului drept. În cazurile în care postsarcina creşte sever poate surveni insuficienţa ventriculului drept. În plus mecanismele umorale şi reflexe contribuie la constricţia vaselor pulmonare, ceea ce măreşte şi mai mult rezistenţa periferică în circuitul pulmonar. Statutul cardiopulmonar atenuat în prealabil este un factor important care conduce la colaps hemodinamic. După terapia anticoagulantă rezoluţia emboliei survine timp de 2 săptămâni.

Cele mai importante cauze ale hiperperfuziei pulmonare sunt cele,care **provoacă *şuntul stânga-dreapta*.** În condiţii fiziologice presiunea sângelui în

toate compartimentele stângi ale cordului este mai mare comparativ cu compartimentele drepte. Din această cauză orice comunicare intercompartimentală conduce la şuntul stânga-dreapta cu predominarea debitului pulmonar faţă de cel sistemic. Cauzele suntului stânga-dreapta sunt malformaţiunile cardiace - defectele septului interatrial şi interventricular, persistenţa ductului arterial.

Defectul septului interatrial face comunicare directă dintre ambele atrii. Din cauza că diferenţa de presiune în atrii constituie doar câţiva milimetri ai coloanei de mercur, chiar şi în cazul defectelor masive regurgitaţia sângelui din atriul stâng în cel drept nu depaşeşte 60-80% din volumul end-diastolic al atriului stâng. Calculele demonstrează, ca în acest caz debitul pulmonar creşte până la 16 l/min, iar cel sistemic scade doar până la 4 l/min, ceea ce este suficient pentru întreţinerea vieţii. Mărirea de lungă durată a hiperperfuziei pulmonare, care în caz de defecte ale septului atrial poate întrece de trei ori perfuzia în repaus, puţin modifică respiraţia. Şuntul stânga-dreapta conduce la conţinutul excesiv de sânge în vasele pulmonare şi în cavităţile cardiace. Capacităţile şi volumele plămânilor se modifică puţin.

Defectul septului interventricular este mult mai grav decât defectul septului atrial. Din cauza diferenţei mari de presiune sistolocă în ambele ventricule (în ventriculul stâng presiunea este egală cu cca 140 mm Hg, în cel drept – nu depăşeşte 40 mm Hg) chiar şi defectele moderate conduc la supraîncărcarea circulaţiei mici până la un grad incompatibil cu viaţa.

Comunicarea aortei cu artera pulmonară în caz de persistenţa ductului arterial conduce la şuntul stânga - dreapta. Deoarece în aortă atât presiunea sistolică cât şi cea diastolică este mai mare decât în artera pulmonară, regurgitaţia sângelui are loc pe tot parcursul ciclului cardiac - nu numai în sistolă ci şi în diastolă. Din această cauză pe lângă mărirea debitului în circulaţia mică, persistenţa ductului arterial mai provoacă şi reducerea considerabilă a presiunii diastolice în aortă (şi mărirea respectivă a presiunii pulsative).

Hipertensiunea pulmonară – mărirea presiunii sanguine în circulaţia mică – este o caracteristică permanentă a hiperperfuziei pulmonare. La rând cu aceasta se întâlneşte şi hipertensiunea pulmonară fără de hiperperfuzie.

Hipertensiunea pulmonară primară este consecinţă a proceselor în vasele sanguine şi se împarte în hipertensiune precapilară şi hipertensiune postcapilară. Hipertensiunea primară precapilară are drept cauze obturarea, obliterarea sau spasmul arterelor şi arteriolelor circulaţiei mici în embolie, pneumoscleroză sau spasm arterial. Hipertensiunea primară postcapilară reprezintă propriu zis hiperemia venoasă în circulaţia mică cauzată de insuficienţa ventriculului stâng, stenoza mitrală. În aceste cazuri hiperemia venoasă în mod reflex (reflexul Kitaev) conduce la spasmul arteriolelor cu instalarea şi a hipertensiunii pulmonare primare precapilare.

Hipertensiunea pulmonară *secundară* este ridicarea presiunii sistoloce în artera pulmonară mai sus de 30 mm Hg sau a presiunii medii – mai sus de 20 mm Hg ca consecinţă a dereglărilor pulmonare sau cardiace. Creşterea presiunii sanguine în artera pulmonară este consecinţă a creşterii debitului cardiac pulmonar, a măririi rezistenţei în patul vascular pulmonar sau a măririi presiunii venoase pulmonare. Afecţiunile cardiace produc hipertensiune pulmonară secundară prin suprasolicitarea cu volum sau presiune (rezistenţă), însă proliferarea ulterioară a intimei vaselor pulmonare rezistive adaugă şi elementul obliterant. Cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii pulmonare secundare sunt afecţiunile pulmonare. Modificările perivasculare mezenchimale împreună cu vasoconstricţia pulmonară este mecanismul hipertensiunii în pneumoscleroză. Terapia hipertensiunii pulmonare secundare este îndreptată asupra cauzei şi efectelor secundare din sistemul cardiovascular.

Trei mecanisme fiziopatologice de bază constituie patogenia hipertensiunii pulmonare secundare: vasoconstricţia hipoxică, reducerea ariei patului vascular pulmonar şi suprasolicitarea cordului cu volum sau presiune.

Vasoconstricţia hipoxică se întâlneşte în bolile obstructive cronice, hipoventilaţie alveolară, apnee în somn, afecţiuni pulmonare interstiţiale, reşedinţa la altitudine, obliterarea vasculaturii pulmonare, hipertensiunea portală, şistosomiază, anemia falciformă, suprasolicitarea cordului cu volum sau presiune, defecte septale intracardiace, disfuncţia valvei mitrale. Vasoconstricţia hipoxică apare prin diferite acţiuni asupra endoteliului arterei pulmonare şi

miocitelor vasculare, inclusiv şi în lipsa sintazei de monoxid de azot şi reducerea producţiei subunităţilor alfa a canalelor de potasiu voltaj-dependente.

Obliteraţia vasculaturii pulmonare este provocată de diferite cauze care micşorează aria transversală a patului vascular pulmonar. La acestea se referă în primul rând afecţiunile primare ale parenchimului pulmonar cu pierderea a mai mult de 60% din vasculatura pulmonară totală. Pacienţii cu afecţiuni vasculare colagenice manifestă o incidenţă sporită de hipertensiune pulmonară secundară, în special cei cu sclerodermie sistemică, calcinoză, fenomenul Raynaud, sclerodactilie. Creşterea moderată a presiunii arteriale pulmonare apare secundar şi în embolismul pulmonar. În hipertensiunea pulmonară excesul maxim al presiunii arteriale pulmonare nu depăşeşte 50 mm Hg şi cedă terapiei. Embolismul pulmonar cronic rezultă o hipertensiune progresantă.

Dereglările în ventriculul stâng (suprasolicitarea cu volum sau presiune) pot cauza hipertensiune pulmonară secundară. Creşterea debitului sanguin pulmonar este cauzată de şuntul intracardiac stânga-dreapta la pacienţii cu defecte septale atriale sau ventriculare. Hipertensiunea în atriul stâng cauzează creşterea pasivă a presiunii arteriale pulmonare sistolice care vizează menţinerea forţei de propulsare prin vasculatură. Totodată hipertensiunea pulmonară persistentă conduce la vasculopatii. Aceasta poate antrena disfuncţii secundare ale ventriculului stâng, dereglări ale valvei mitrale, pericardita constrictivă, stenoza aortică şi miocardiopatie.

Obstrucţia pulmonară venoasă este o cauză rară a hipertensiunii pulmonare secundare.

Or afecţiunile primare ale cordului şi vaselor circulaţiei mici dereglează perfuzia pulmonară în condiţiile păstrării funcţiilor ventilatorii ale aparatului respirator. Ulterior survin şi dereglări ventilatorii (bronhospasmul în regiunile neperfuzate), ventilaţia spaţiului mort funcţional, îngroşarea pereţilor alveolari cu dereglări difuzionale, dishomeostazii generale.

Mărirea adausului venos. Deşi destinaţia circulaţiei mici este arterializarea sângelui venos, o parte din sângele venos parvenit prin trunchiul arterei pulmonare ocoleşte capilarele alveolare şi se varsă direct în venele pulmonare, rămânând nearterializat. Acest volum de sânge constituie aşa numitul *adaus venos* la sângele arterial. În normă volumul sângelui arterializat constituie 95%, iar volumul adausului venos (cantitatea de sânge venos care se amestecă la sângele arterializat în circulaţia mică) - cca 5% din debitul cardiac în repaus.

Creşterea adausului venos prezintă o stare patologică cu micşorarea debitului sanguin pulmonar, micşorarea conţinutului de oxihemoglobină în sângele arterial - hipoxemie (în normă cca 96% din hemoglobina sângelui arterial este în formă de oxihemoglobină).

Creşterea adausului venos este cauzată de factori extrapulmonari şi intrapulmonari. Din cauzele extrapulmonare fac parte malformaţiunile congenitale cardiace şi ale vaselor mari cu ş*untul dreapta-stânga* - revărsarea sângelui din sistemul venelor circulaţiei mici sau din artera pulmonară direct în sistemul venelor pulmonare sau chiar în atriul stang. Un exemplu tipic de şunt dreapta-stanga este conecţiunea unei vene cave la atriul stâng. Aceasta conduce la amestecul sângelui venos parvenit prin vena cavă cu sângele arterial parvenit în atriul stâng din circulaţia mică, iar debitul pulmonar este mai mic decât cel sistemic. O altă cauză a măririi amestecului de sânge venos sunt fistulele mari congenitale arterio-venoase pulmonare, atunci când sângele venos din arterele pulmonare se revarsă direct în venele pulmonare cu sânge arterial.

Din cauzele intrapulmonare fac parte şunturile congenitale arterio-venoase intrapulmonare, creşterea fluxului sanguin bronhial, care în mod direct măreşte adausul venos. Adausul venos creşte practic în toate afecţiunile pulmonare din cauza dereglării ventilaţiei în alveolele perfuzate (alveole perfuzate dar neventilate), în dereglările perfuziei din cauza suntului direct arterio-venos (alveole ventilate dar neperfuzate). În toate aceste cazuri are loc mărirea spaţiului mort funcţional. Din afecţiunile concrete fac parte atelectazia şi infiltraţia plămânilor, care măresc amestecul venos din cauza perfuziei alveolelor cu capacitate difuzională scăzută care nu asigură schimbul de gaze. Spre deosebire de şunturile extrapulmonare, care induc hipoxemie gravă, mărirea amestecului venos prin şunturile relativ mici intrapulmonare induc doar o hipoxemie moderată, care se poate agrava numai la asocierea defectelor serioase ale ventilaţiei sau difuziei.

În amestecul sângelui venos la cel arterial raportul dintre oxihemoglobină şi hemoglobina redusă din sângele arterial este determinat nu numai de gradul afecţiunii, ci şi de conţinutul de oxihemoglobină în sângele venos din circulaţia mare. Astfel, la efort fizic sau la micşorarea debitului cardiac, atunci, când are

loc extragerea sporită a oxigenului de către ţesuturi, adausul venos măreşte hipoxemia arterială. De menţionat, că mărirea adausului venos se întâlneşte atât la micşorarea perfuziei totale a plămînilor, cât şi la micşorarea doar a perfuziei alveolare.

Manifestările dereglărilor perfuziei plămânilor sunt hipoxemia, hipoxia, hipercapnia, acidoza.

34.4. DEREGLĂRILE TRANSPORTULUI GAZELOR

Oxigenul difuzionat din aerul alveolar în sângele circulaţiei mici urmează a fi vehiculat pe cale convectivă până la celulele - consumatoare, iar dioxidul de carbon pe aceeaşi cale este vehiculat de la organe spre plămâni. Ambele gaze pot fi transportate în două forme: dizolvate în sânge şi în formă de compuşi chimici. În condiţiile obişnuite (temperatura egală cu 37°C, presiunea parţială a oxigenului]n alveole - cu 100 mm Hg) cantitatea de oxigen dizolvat în sânge este de circa 0,3 ml oxigen/100 ml sânge sau 15 ml în debitul cardiac de minut, în timp ce organismul necesită 250 ml oxigen/min în repaus. Or practic unica cale de asigurare a ţesuturilor cu oxigen este transportul în formă de compuşi chimici în asociere cu hemoglobina. Dioxidul de carbon este transportat în formă dizolvată, în formă de carbohemoglobină şi bicarbonaţi.

Oxigenul este transportat din plămâni în circulaţia mare în formă de compus chimic cu hemoglobina pe cale convectivă - perfuzia sanguină a circulaţiei mari. Hemoglobina reprezintă o performanţă a evoluţiei transportului oxigenului prin următoarele proprietăţi: solubilitatea în apă, fixarea oxigenului molecular la presiunea de 100 mm Hg (condiţiile în plămâni), cedarea cvazicompletă la presiunea oxigenului de 40 mm Hg (condiţiile în ţesuturile circulaţiei mari), capacitatea de a săvârşi un mare numar de cicluri asociere - disociere pe parcursul vieţii eritrocitului (circa 4 luni).

Hemoglobina este o cromoproteidă, care constă din tetramerul proteic - globina ataşată la protoporfirina ce conţine ionul de fier bivalent, de care se fixsează oxigenul sau dioxidul de carbon. La adulţi hemoglobina este reprezantată de hemoglobina adultă HbA (engl., adult hemoglobin), care constituie 95% din toată hemoglobina circulantă. Molecula HbA constă din 2 lanţuri polipeptidice alfa şi două - beta. La făt hemoglobina este reprezentată prin hemoglobina fetală HbF (engl., fetus hemoglobin), care conţine 2 lanţuri alfa şi două gama. Până la săptâmâna 34 de viaţă intrauterină toată hemoglobina este în formă de HbF, apoi treptat începe sinteza de HbA, care înlocueşte completamente pe cea fetală către luna a 4 postpartum. Hemoglobina fetală are o afinitate mai mare fată de oxigen, ceea ce permite extragerea lui din sângele mixt ce scaldă vilozităţile corionului.

Masa moleculară a fiecarui monomer de hemoglobină este egală cu 16.000, iar a hemoglobinei tetramere – cu 64.500. Cvazitotalitatea de hemoglobină este concentrată în eritrocite, ceea ce păstrează vâscozitatea sângelui relativ mică - circa 6 comparativ cu apa. (Calculele demonstrează, că dacă toată hemoglobina din eritrocite ar fi suspendată liber în plasmă, vâscozitatea acesteiea ar creşte enorm, făcând imposibilă circulaţia sângelui prin capilare). Închistarea hemoglobinei în eritrocite o protejeaza de eventuala filtraţie prin filtrul renal. Conţinutul de hemoglobină în sânge constituie cca 120 - 160 g/litru de sânge, iar cantitatea totală de hemoglobină în sânge este de cca 750g, ceea ce asigură necesităţile în oxigen atât în repaus, cât şi la efort fizic extremal.

Hemoglobina formează mai multe forme şi compuşi chimici după cum urmează din tabelul 6.

Tabelul 34.6.

Caracteristica compuşilor principali ai hemoglobinei

Compusul	**Valenţa fierului hemic**	**Asociaţia cu radicali**
Hemoglobina redusă (deoxigenată), Hb	Fe^{2*}	-
Oxihemoglobina (oxigenată), $Hb(O_2)_4$	$Fe2^+$	O_2
Methemoglobina	$Fe3^+$	-
Carbohemoglobina, $HbCO_2$	$Fe2^+$	CO_2
Carboxihemoglobina, HbCO		CO
Hematina, HbOH	$Fe3^+$	-

Hemina, HbCl	$Fe3^+$	Cl^-

Asocierea oxigenului la hemoglobină rezultă formarea compusului $Hb(O_2)_4$, deoarece patru atomi de fier din molecula hemoglobinei leaga patru molecule de oxigen. Prin urmare, 1 moleculă gram de hemoglobină cu masa de 64.500 g leagă patru molecule gram de oxigen cu masa de 128 g sau cu volumul de 89,6 litri. (Conform legii lui Avogadro 1 moleculă-gram de orice gaz ocupă un volum de 22,4 litri). Or 1 gram de hemoglobină leagă 1,4 ml de oxigen, iar capacitatea maximală de fixare a oxigenului de către sânge este de circa 200 ml/litru sau 1000 ml pentru volumul total al sângelui circulant. Această valoare constituie capacitatea oxigenică a sângelui.

Proprietăţile unicale ale hemoglobinei sunt reflectate de curba de disociere a oxihemoglobinei - procentul de hemoglobină oxigenată în funcţie de presiunea oxigenului. Remarcabil este faptul, că această dependenţă nu este lineară, ci are o forma specifică sigmoidală cu următoarele particularităţi: saturaţia aproape totală a hemoglobinei cu oxigen are loc la presiunea acestuia de 100 mm Hg (condiţiile din sângele capilarelor alveolare). În intervalul de presiuni a oxigenului de la 100 şi până la 60 mm Hg oxihemoglobina nu disociază, iar procentul saturaţiei rămâne aproape acelaşi (90%). Astfel hemoglobina poate fi saturată chiar şi la presiunea parţială a oxigenului în aerul alveolar egală doar cu 60 mm Hg, iar în aceleaşi intervale de presiune (100 - 60 mm Hg) oxihemoglobina reţine oxigenul şi nu disociază. Coborârea abruptă a curbei (şi deci disocierea oxihemoglobinei) se observă la presiunea oxigenului de 40 mm Hg, adică în condiţiile tipice pentru ţesuturile circulaţiei mari, unde este necesară cedarea oxigenului. Proprietăţile susnumite ale hemoglobinei formează şi un mecanism de autoadaptare şi anume: cu cât mai intens decurge metabolismul tisular, cu atât mai joasă este presiunea oxigenului în ţesuturi şi, prin urmare, cu atât mai intensă va fi disocierea oxihemoglobinei. Or capacităţile hemoglobinei asigură asocierea optimală cu oxigenul în condiţiile existente în capilarele circulaţiei mici şi disocierea optimală a oxihemoglobinei în condiţiile existente în capilarele circulaţiei mari.

34.4.1.Etiologia şi patogenia generală a dereglărilor tansportului oxigenului şi a dioxidului de carbon.

Transportul *oxigenului* este influenţat de factorii,care modifică proprietăţile hemoglobinei şi curba disocierii oxihemoglobinei: pH, pCO_2, temperatura, structura hemoglobinei.

Acidoza (creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen) în hipoxie sau la efort fizic (acidoza metabolică) micşorează afinitatea hemoglobinei faţă de oxigen şi facilitează cedarea oxigenului de către oxihemoglobină (devierea curbei de disociere spre dreapta). Din această cauză în ţesuturi în condiţii acidotice oxihemoglobina disociază la concentraţii de oxigen mai ridicate decât 40 mm Hg, ceea ce măreşte randamentul utilizării oxigenului, măreşte diferenţa arterio-venoasă de oxigen şi ameliorează metabolismul oxidativ, inhibând pe cel anaerob. Pentru schimbul de gaze în plămâni acidoza are un impact negativ, deoarece devierea curbei disociaţiei hemoglobinei spre dreapta impiedică asocierea oxigenului de către hemoglobina şi deci arterializarea sângelui. Şi doar datorită reacţiei cu sistemul tampon bicarbonat ionii de hidrogen se asociază la anionul bicarbonat HCO_3^- formând acidul carbonic care este scindat de carboanhidrază până la apă şi dioxidul de carbon exhalat în alveole în vasele pulmonare acidoza diminuează şi astfel se restabilesc şi capacităţile hemoglobinei de a asocia oxigenul.

Alcaloza are un efect contrar: curba disocierei oxihemoglobinei deviazăa spre stânga, facilitând asocierea oxigenului în circulaţia mică, dar impiedicând disocierea oxihemoglobinei în ţesuturile circulaţiei mari la presiunea obişnuită a oxigenului de 40 mm Hg.

Hipercapnia (acidoza respiratorie) influenţează disocierea oxihemoglobinei prin creşterea concentraţiei de ioni de hidrogen, care se formează la disocierea acidului carbonic şi este similară cu cea descrisă mai sus pentru acidoza metabolică. Însă, spre deosebire de acidoza metabolică, hipercapnia are acţiune diametral opusă în ţesuturi şi în plămâni: în timp ce în ţesuturi acumularea dioxidului de carbon facilitează disocierea oxihemoglobinei şi cedarea completă de oxigen, în circulaţia mică, datorită eliminării dioxidului de carbon din sânge în alveole şi micşorării concentraţiei acestuia are loc restabilirea afinităţii faţă de oxigen şi arterializarea normală a sângelui. Se mai presupune, că dioxidul de

carbon ar avea şi o acţiune directă, micşorând afinitatea hemoglobinei faţă de oxigen. Or hipercapnia crează condiţii optimale pentru disocierea oxihemoglobinei în circulaţia mare, însă împiedică asocierea oxigenului în vasele pulmonare.

Hipertermia generală sau locală (de ex., în muşchii sceletului la efort fizic) micşorează afinitatea hemoglobinei faţă de oxigen cu devierea curbei spre dreapta şi cedarea mai completă a oxigenului. La hipotermie curba de disociere a oxihemoglobinei deviază spre stânga, afinitatea către oxigen creşte, ceea ce reţine cedarea oxigenului, micşorează diferenţa arterio-venoasă (arterializarea sângelui venos), antrenând chiar hipoxia tisulară. (Acest efect explică coloraţia roşie a pielii la frig).

Anomaliile sau compuşii neobişnuiţi ai hemoglobinei influenţează esenţial proprietăţile acestuia.

Hemoglobina fetală (HbF) spre deosebire de cea adultă (HbA), are o afinitate mai mare faţă de oxigen şi prin urmare face mai dificilă cedarea oxigenului în ţesuturi.

Formarea ***methemoglobinei*** la oxidarea fierului bivalent din hemoglobină în fier trivalent induce incapacitatea hemoglobinei de a asocia oxigenul, antrenând astfel hipoxia.

Monooxidul de carbon, fiind mai competitiv decât oxigenul, formează cu hemoglobina un compus stabil, greu disociabil **(*carboxihemoglobina, HbCO*),** care ulterior împiedică asocierea cu oxigenul, provocând de asemenea hipoxia.

Alte forme de hemoglobină patologică, care se întâlnesc în talasemie, anemia falciformă de asemenea modifică nefavorabil capacităţile de fixare - cedare a oxigenului.

Anemia – micşorarea concentraţiei şi cantităţii totale de hemoglobină în sânge, rezultă micşorarea capacităţii oxigenice rtotale a sângelui.

Transportul convectiv al oxihemoglobinei este asigurat de perfuzia circulaţiei mici (funcţia ventriculului drept) şi a circulaţiei mari (funcţia ventriculului stâng). Pe cale convectivă oxigenul parvine la celulele - consumatoare deja peste circa 20 sec.

Din capilarele circulaţiei mari şi până la celule oxigenul este transportat dinnou prin difuzie. În ţesuturi sunt toate condiţiile ce favorizează disocierea oxihemoglobinei şi cedarea oxigenului: presiunea joasă a oxigenului (40 mm Hg), presiunea ridicată a dioxidului de carbon (46 mm Hg) şi surplusul ionilor de hidrogen. Procesul de disociere a oxihemoglobinei se petrece în timpul aflării eritrocitelor în capilare - 2-3 sec. În acest răstimp oxihemoglobina cedă circa 25% din tot oxigenul, pe care îl conţine (conţinutul oxigenului în sângele arterial este egal cu 200 ml/litru de sânge, în sângele arterial - 150 ml/l; diferenţa arterio-venoasă care corespunde consumului tisular de oxigen constituie 50 ml/litru de sânge).

Aprovizionarea ţesuturilor cu oxigen este influenţată de mai multor factori: concentraţia de hemoglobină în sânge, capacitatea acesteiea de a asocia oxigenul, capacitatea oxigenică a sângelui (cantitatea de oxigen într-o unitate de volum de sânge), debitul sanguin al organului, capacitatea de disociere a oxihemoglobinei. Prin aceşti factori şi are loc ajustarea aprovizionării organismului cu oxigen la necesităţile actuale.

Din cauzele ce dereglează transportul oxigenului fac parte: anemiile, membranopatiile, enzimopatiile eritrocitare, hemoglobinopatiile, insuficienţa circulatorie cardiacă şi vasculară.

Cele mai operative din reacţiile adaptatative (compensatorii) la hipoxie sunt accelerarea disociaţiei oxihemoglobinei şi mărirea debitului sanguin în baza reacţiilor cardiovasculare. Celelalte reacţii sunt mai inerte şi intervin mai târziu: mărirea volumului sângelui circulant, intensificarea eritropoiezei ş.a.

Oxigenul liber format prin disocierea oxihemoglobinei în capilarele circulaţiei mari pătrunde în spaţiul interstiţial preponderent pe calea difuziei. (Cantitatea de oxigen transportată prin covecţie împreună cu lichidul filtrat din capilare în interstiţiu este neglijabil de mică comparativ cu oxigenul difuzionat).

Suprafaţa totală a capilarelor şi venulelor circulaţiei mari este de circa 1000 metri patraţi. Bariera difuzională ce separă sângele de lichidul interstiţial eate constituită dintr-un strat de endoteliocite cu membrana bazală de diferită structură (poroasă, fenestrată şi fisurată) şi respectiv de diferită permeabilitate. Spre deosebire de substanţele hidrosolubile, care difuzionează doar prin spaţiile intercelulare, cele liposolubile, inclusiv şi oxigenul, difuzionează şi transcelular.

Forţa motrică a difuziei este gradientul de presiune a oxigenului, egal pentru capilarele circulaţiei mari şi interstiţiu cu circa 55 mm Hg. Pătrunderea oxigenului din interstiţiu în celule se efectuează de asemenea prin difuzie.

Transportul dioxidului de carbon.

Dioxidul de carbon se formează pe parcursul reacţiilor metabolice în mitocondrii, de unde difuzionează consecutiv în citoplasmă, lichidul interstiţial, iar apoi în sângele capilarelor circulaţiei mari. Difuzia dioxidului de carbon în direcţia gradientului de concentraţie (presiune) decurge foarte energic graţie coeficientului înalt de difuzie. Transportul dioxidului de carbon din capilarele circulaţiei mari până la plămâni se efectuează pe cale convectivă prin vehicularea sângelui timp de circa 20 sec.

Din toată cantitatea de dioxid de carbon ieşită în sângele capilarelor circulaţiei mari doar 10% rămâne în plasmă în formă dizolvată fizic, în formă hidratată de acid carbonic şi în formă asociată cu aminogrupele proteice. Restul 90% de dioxid de carbon trece în eritrocite: 5% din aceasta cantitate rămâne în eritrocite în formă dizolvată fizic (ionul de hidrogen format la disocierea acidului carbonic interceluler este legat de hemoglobina redusă), 21% se asociază cu hemoglobina redusă, formând carbohemoglobina iar restul de dioxid de carbon (circa 64%) este hidratat cu concursul anhidrazei carbonice până la acid carbonic (care de asemenea disociază în ioni de hidrogen şi de bicarbonat). (De menţionat, ca aceeaşi enzimă participă şi la reabsorbţia bicarbonatului în canaliculele renale, şi la secreţia acidului clorhidric de mucoasa gastrică, şi la secreţia bicarbonatului de către pancreas). Ulterior anionul HCO_3 iese din eritrocite în sânge, fiind înlocuit cu ionul de clor, care intră din plasmă în eritrocit.

Astfel hemoglobina deoxigenată joacă un rol dublu: pe de o parte acceptă o cantitate de dioxid de carbon, iar pe de altă parte leagă ionii de hidrogen ce se formează la disocierea acidului carbonic. Acceptul ionilor de hidrogen de către hemoglobină accelerează reacţia de hidratare enzimatică a dioxidului de carbon şi disocierea oxihemoglobinei şi, în final, contribuie la difuzia oxigenului din eritrocit şi a dioxidului de carbon în eritrocit. Acest rol se evidenţiază cert la respiraţia cu oxigen sub presiune înaltă, atunci, când cantitatea de oxigen dizolvată în sânge este atât de mare, încât satisface în întregime necesităţile organismului, iar oxihemoglobina în capilare nu se deoxigenează, ramânând la 100% de saturatie. Din cauza lipsei hemoglobinei reduse scade brusc transportul de dioxid de carbon şi de ioni de hidrogen, concentraţia lor creşte în ţesuturi şi în sânge (de ex., surplusul de 5 mm Hg de dioxid de carbon în sânge echivalează cu inhalarea amestecului de gaze cu conţinutul de dioxid de carbon egal cu 7%). Or în eritrocitele din capilarele circulaţiei mari au loc reacţii chimice cuplate, ce au o importanţă esenţială în transportul oxigenului, dioxidului de carbon şi a ionilor de hidrogen.

În capilarele circulaţiei mici procesele descrise mai sus decurg în sens opus. Dehidratarea acidului carbonic se efectuează de asemenea cu participarea anhidrazei carbonice, care are o acţiune reversibilă. Rezultatul final este difuzia dioxidului de carbon din eritrocite în sânge, iar apoi în alveole, iar a oxigenului - invers.

Estimând în linii generale eficacitatea transportului gazelor se poate de constatat următoarele. Debitul total de oxigen cu sângele arterial este de circa1,09 litri/min/organism, debitul de oxigen cu sângele venos - cu 0,84, diferenţa arterio-venoasă sau consumul de oxigen - 0,25 l/min/organism (doar cca 23% din oxigenul total din sânge este utilizat de organism).

Debitul venos de dioxid de carbon este egal cu 2,97 l/min/organism, debitul arterial - 2,75, iar diferenţa arterio-venoasă şi delivrarea de dioxid de carbon - cu 0,22 l/min/organism (eficienţa transportului este doar de 7%). Coeficientul respirator (raportul dintre dioxidul de carbon format şi oxigenul consumat) este egal în mediu cu 0,88 fiind în dependenţă de substratul ce se oxidează (lipide, glucide sau proteine).

Dereglări esenţiale în transportul dioxidului de carbon cu dezvoltarea acidozei severe, chiar fatale, survin în condiţii de hiperoxemie.

Dereglările transportului ionilor de hidrogen

Concentraţia ionilor de hidrogen în mediul intern al organismului este menţinută în mod homeostatic la valoarea pH egală în mediu cu 7,36, ceea ce corespunde reacţiei slab alcaline a sângelui. Transportul ionilor de hidrogen în condiţii fiziologice se efectuează în formă de acid carbonic şi în asociaţie cu hemoglobina redusă. Dereglările transportului şi a eliminării din organism a ionilor de hidrogen survin în hipercapnia atmosferică, în dereglările respiraţiei (acidoza respiratorie), dereglările funcţiilor renale (acidoza excretorie) şi dereglarea transportului de dioxid de carbon în hiperoxibarie.

Manifestările dereglărilor transportului gazelor sunt hipoxemia, hipercapnia, acidoza..

35. FIZIOPATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

35.1. Dereglările motivaţiei alimentare
35.2. Dereglările masticaţiei.
35.3. Dereglarea secreţiei salivei
35.4. Dereglările deglutiţiei. Disfagia.
35.5. Dereglările secreţiei gastrice.
35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric.
35.8. Greaţa. Voma fiziologică şi patologică.
35.9.Dereglările funcţiilor protective (antiulcer) ale stomacului.
35.10. Dereglările funcţiei pancreasului
35.11. Dereglările secreţiei şi evacuării bilei.
35.12. Dereglarea funcţiilor intestinului subţire.
35.13. Dereglările motilităţii intestinului subţire
35.14. Dereglreae funcţiilor intestinului gros

35.1. Dereglările motivaţiei alimentare

Hipo-anarexia – micşorarea sau lipsa completă a poftei de mâncare.

Etiologia. Hipo- sau anarexia pote fi de origine neurogenă – emoţii negative, situa'ii stresante, în unele boli psihice, uneori la fetiţe în perioada pubertală. Din alte cauze fac parte afecţiunile hepatice, avitaminoziile, dishidriile, bolile infecţioase cu reacţii febrile pronunţate, hiposecreţia şi hipoaciditatea stomacală, hipotireoidismul. O formă particulară de anarexie se întâlneşte la copii în perioada neonatală din cauza suprasaturaţiei copilului cu anumite alimente - alimentare monotonă, neraţională.

Consecinţele. Malnutriţie, pierdere în greutate, constipaţie, bradicardie, hipotonie arterială, scăderea temperaturii corpului, disproteinemie, dismetabolisme grave etc.

În cazul în care cauza nu este înlăturată la timp, hiporexia şi îndeosebi anarexia provoacă dereglări metabolice brutale uneori incompatibile cu viaţa.

Hiperrexia - poftă de mâncare exagerată ; ***polifagia*** - ingerare excesivă de alimente.

Se constată în diabetul zaharat, tumori ale pancreasului endocrin (insulinoma), tireotoxicoză, după o perioadă de subnutriţie, hiperaciditate gastrică, nevroze, neurastenii etc.

Bulimia (« foame de lup ») este întâlnită în caz de tumori cu localizare în fosa craniană posterioară, isterie, distonii neurovegetative, distrofii alimentare, rezecţia cardiei stomacale şi pierderea senzaţiei de saţ. În consecinţă aceste persoane în timpul mesei ingerează alimente până când apare voma esofagală.

Dizrexia – poftă de mâncare denaturată. Se manifestă prin ingerarea unor substanţe nealimentare (var, cretă cărbune etc.) ; mai frecvent este întâlnită la gravide, ceea ce, probabil, reflectă insuficienţa în organism a unor minerale.

Polidipsia – ingerare excesivă de lichide. Se constată în diabetul zaharat, diabetul insipid, consumul preponderent de alimente solide şi semisolide, consumul abuziv de sare de bucătărie, deshidratări severe etc.

35.2. Dereglările masticaţiei.

Masticaţia - proces complex, ce constă în tăierea, fragmentarea, zdrobirea, şi triturarea mecanică a alimentelor solide şi semisolide în gură, înmuierea, îmbibarea lor cu salivă şi formarea bolului alimentar.

Tăierea şi fragmentarea hranei este realizată de către incisivi, zdrobirea hranei de premolari, iar triturarea- de către molari.

Etiologia. Masticaţia se tulbură în malformaţii bucale (« gură de lup »), anomalii de poziţie a dinţilor şi maxilarului, afecţiuni dentare (paradontoze avansate, periostite alveolare, pulpite, pioree alveolară etc.), care slăbesc fixitatea dinţilor. Stomatitele grave bacteriene, toxice, scorbutul asociate cu excitaţii dureroase reduc timpul de masticaţie, micşorând astfel eficienţa acestui proces. Masticaţia se dereglează şi în cazul deschiderii insuficiente a gurii, în caz de afecţiuni labiale (inflamaţii acute, plăgi labiale, arsuri, retracţii cicatriceale posttraumatice sau postcaustice etc.), contracţia muşchilor maseteri (trismus), în tetanos, afecţiuni ale articulaţiei temporo-mandibulare (plăgi, traumatisme, artrite, leziuni sau luxaţii meniscale etc.). Leziunile căilor nervoase afernte şi eferente (paralizia nervului trigemen sau facial şi ale centrului deglutiţiei afectează grav masticaţia. Tulburarea masticaţiei poate fi consecinţa unor neuroze avansate, psihopatii etc.

Consecinţele tulburărilor masticaţiei. Consecutiv dereglărilor masticaţiei are loc deglutiţia unor fragmente alimentare insuficient fărâmiţate, care pot leza mecanic mucoasa esofagienă şi gastrică. Masticaţia insuficientă diminuează evacuarea conţinutului stomacal.

Procese patologice dentare

Caria dentară- proces patologic, caracterizat prin distrucţia progresivă a ţesuturilor dentare dure (smalţului, dentinei) cu formarea unui defect în formă de cavitate.

Etiologia. De cele mai dese ori caria este produsă de microorganismele din depunerile dentare, care atacă substanţa dură a dinţilor. O deosebită importanţă este acordată microflorei streptococice din grupa A (Streptococus mutans). Rolul etiopatogenetic a microflorei în caria dentară se confirmă prin faptul că la animalele amicrobiene nu se întâlneşte caria dentară. Depunerile dentare, agresiunea microorganismelor sunt favorizate de necores punderea dintre specificul structural şi funcţional al aparatului dento-maxilar şi caracterul alimentaţiei omului contemporan (hrană bine prelucrată chimic şi termic, consum excesiv de glucide, componenţii alimen duri – substanţe minerale, aminoacizi, etc.).

Patogenia. Apariţia şi dezvoltarea cariei dentare este determinată de procesele de la suprafaţa smalţului ce vin în contact cu hrana şi se spală cu salivă. Saliva exercită acţiune protectoare asupra smalţului (curăţire şi remineralizarea, rol de tampon chimic, acţiune bactericidă). Dereglările secreţiei salivare contribuie la formarea tartrului dentar, compus în special din poliglicani adezivi, produşi ai scindării microbiene a glucozei. Totodată la scindearea glucidelor se formează acizi organici, care dizolvă sărurile minerale din smalţ (cristalele hidroxiapatitei). Este dovedit faptul, că dizolvarea sărurolor minerale este precedată de dezintegrarea elementelor organice din smalţ (lamele, membranele prismatice) de către microorganisme. Produsele dezintegrării protidice pot forma complecşi, care mobilizează calciul din cristalele hidroxiapatitei din smalţ şi dentină.

Pe lângă factorii exogeni în patogenia cariei un rol important le revine şi factorilor endogeni din pulpă şi structurile dentare dure. În tubii dentinuali, unde se află prelungirile odontoblaştilor, ca şi în smalţ, circulă limfa, care provine din pulpă şi asigură hrănirea structurilor dentare.

O anumită importanţă în patogenia cariei au modificările distrofice din celulele stratului periferic pulpar – odontoblaşti, care în normă asigură troficitatea ţesuturilor dure ale dentinei.

Paradontoza – proces inflamator-distrofic al complexului de structuri, ce înconjoară rădăcina dinteleui (periodont, osul alveiolar, periostul, gingia), manifestată prin rezorbţie alveolară, pioree din pungile gingivale, slăbirea fixaţiei dinţilor şi pierderea lor.

Etiologia. Un rol important în etiologia paradontozei îl prezintă supratensionarea emoţională şi stările stresante din care cauză a şi fost numită «maladie de adaptare». La apariţia paradontozei contribuie şi reducerea efortului fizic general şi masticator, microflora pungilor gingivale, subnutriţia, în special carenţa vitaminelor C şi P. Rolul decisiv în dezvoltarea paradontozei aparţine factorului neuro-distrofic cât şi tulburarea funcţiilor glandelor salivare. În cazul unei troficităţi neadecvate ţesuturile paradontului pot fi lezate de către enzimele salivare (kalicreina, RNA-ză etc.), cât şi de factorii activi eliberaţi din leucocite. Insuficienţa de salivă şi microflora contribuie la apariţia tartrului dentar care tulbură irigarea cu sânge a ţesutului parodontului contribuind astfel la dezvoltarea paradontozei.

Patogenia. Paradontoza este determinată de acţiunea colagenazei bacteriene şi celei leucocitare. O anumită importanţă au unele tulburări endocrine (hipogonadism, hipotireoz, hiperparatireoz, hipofuncţie incretorie a glandelor salivare).

35.3. Dereglarea secreţiei salivei

Secreţia salivară este asigurată de glandele salivare mari - parotide, submaxilare, sublinguale şi de glandele accesorii din mucoasa bucală. Glandele salivare mari sunt glande tubulo-acinoase, alcătuite din celule seroase, care secretă o salivă fluidă ce conţine amilaza salivară şi celule mucoase, producătoare de mucină. Porţiunea numită canal striat din conductele excretoare, formată din celule bogate în mitocondrii şi prevăzute la polul apical cu microvilozităţi, participă la rezorbţia unor ioni din saliva primară. Saliva seroasă impregnează alimentele, le înmoaie ; cea mucoasă contribuie la fomarea bolului alimentar prin aderarea particulelor facilitând astfel deglutiţia.

Reglarea secreţiei salivare se face prin mecanisme reflexe. Arcul reflex include calea aferentă (coarda timpanului, nervul glosofaringian şi vag), calea eferentă este formată din fibre vegetative parasimpatice şi simpatice. Excitarea parasimpaticului intensifică secreţia unei salive apoase, bogate în amilază. Stimularea simpatică diminuează secreţia salivei, care devine vâscoasă, bogată în componenţi organici. Centrii nervoşi localizaţi în formaţiunea reticulară

reglează secreţia glandelor submaxilare şi sublinguale şi cei localizat în bulb - glandelor parotide.

În 24 ore, în funcţie de raţia alimentară, se secretă de la 0,5 la 1500 ml salivă, care prezintă un lichid transparent, filant prin prezenţa mucinei, uşor opalescent (graţie fragmentelor de celule epiteliale şi leucocitelor din salivă). Densitatera salivei variază în funcţie de alimentele ingerate între 1,003-1,008 ; ea este hipotonică comparativ cu plasma sanguină. pH –ul salivei este cuprins între 6 şi 7 adică uşor acid. Saliva conţine 99,4 % apă şi 0,6 % rezidiu uscat, care constă din substanţe anorganice (sărurile de potasiu şi de sodiu sub formă de cloruri, bicarbonaţi, fosfaţi) – 0,2 % şi substanţe organice (enzime, proteine, substanţe azotate neproteice, resturi celulare descuamate din epiteliu şi leucocite) - 0,4 %.. Dintre enzimele salivare cea mai importantă este amilaza care acţionează asupra amidonului fiert sau copt şi îl descompune în dextrine cu molecule din ce în ce mai mici – amilodextrina, acrodextrina etc. Amilaza salivară este activată de ionii de clor, pH-ul optim de acţiune este de 6,8. La un pH - 4,5, enzima se inactivează. Amilaza îşi continuă acţiunea în stomac până când bolul devine acid (pH< 4,5).

Către proteinele salivare se referă proteinele plasmatice, imunoglobuline, în special din clasa IgA, şi IgM. În afară de IgA serică în salivă se află şi IgA secretor formată din două molecule de IgA secretorie.

Lizozimul este o enzimă care hidrolizează lanţurile polizaharidice ale membranei unor bacterii, ceea ce determină acţiunea bactericidă a lizozimei asupra streptococilor, stafilococilor, micrococilor, proteus, brucela etc.

Kallikreina acţionează hidrolitic asupra unor glicoproteine plasmatice (kininogeni), eliberând kallidină şi bradikinină cu acţiune vasodilatatoare, care intervenind local provoacă creşterea fluxului sanguin necesar în menţinerea secreţiei salivare la un nivel ridicat.

Substanţa de creştere parotina este incretată de glanda parotidă. Administrată la iepuri scade nivelul calcemiei, activează calcificarea oaselor, stimulează calcificarea dentinei şi formarea matricei smalţului dentar. Urogastronul este factorul de creştere al fibrelor nervoase şi epidermusului, care a fost izolat din glandele submaxilare şi din ganglionii lanţurilor simpatice ale unor rozătoare şi omului. Injectată şoarecilor nou-născuţi produce creşterea numărului şi taliei neuronilor din ganglionii simpatici, fără a influienţa creşterea ganglionilor senzitivi.

Hipersalivaţia (sialoreea , ptialismul) – secreţia abundentă de salivă peste 2 l în 24 ore.

După origine poate fi:

a) fiziologică- la ingerarea alimentelor uscate şi semiuscate, iritarea receptorilor bucali cu fum de tutun sau gumă, la copiii mici în timpul erupţiei dinţilor, la gravide, în deosebi când sarcina este însoţită de greţuri, poate fi reflex condiţionată. Secreţia salivară este intens stimulată de către colinomimetice (pilocarpină, fizostigmină);

b) patologică- în diferite afecţiuni ale tractului digestiv şi ale glandelor anexe (leziuni gingivale şi dentare, stomatite toxice provocate de intoxicaţii cu metale grele (Pb, Hg, Bi) sau cu metaloizi (I, As), proteze dentare rău adaptate, angine, flegmoane amigdaliene, neoplasme bucale sau linguale, afecţiuni gastroduodenale (spasm cardial, ptoze gastrice, ulcere, cancer gastric, parazi toze intestinale etc.), afecţiuni hepatice (ciroze, colecistite cronice, diskinezii biliare, etc.). Hipersecreţia salivară se constată şi în inflamaţia urechii medii cu iritarea corzii timpanice. Sialoreea apare în unele afecţiuni neurologice cum ar fi tabesul, paralizia bulbară, epilepsie, traumatisme craniene, boala Parkinson, sindromul (AOP) - (adipozitate, oligomenoree, tumefiere parotidiană), în disfuncţiile endocrine (hipertiroidism, diabet, stări stresorice etc.)

Consecinşele sialorerei depind de faptul, dacă saliva secretată în exces este înghiţită sau se scurge din gură. În cazul, în care pacientul înghite saliva apar tulburări ale digestiei stomacale din cauza neutralizării sucului gastric de către saliva cu pH ridicat. În cazul în care saliva se scurge din gură (tulburări de deglutiţie, paralizii bulbare, flegmoane periamigdaliene etc.), survin leziuni labiale, cutanate, uneori deshidratări cu acidoză excretorie, hipovolemii severe.

Hiposalivaţia - scăderea până la sistare completă a secreţiei salivare (hiposialie până la asialie), cu uscăciune consecutivă a mucoasei bucale (xerostomie). Hiposalivaţia poate fi:

a) fiziologică – la bătrâni, în legătură cu involuţia glandelor salivare, în anumite stări emoţionale (anxietate, frică), la ingerarea alimentelor lichide şi semilichide. La unele femei în menopauză se instalează o xerostomie tranzitorie, caracterizată prin diminuarea lentă a secreţiei salivare, uneori însoţită de

modificări similare ale secreţiei lacrimale, glandele fiind nereceptive la administrarea pilocarpinei; la administrarea medicamentelor parasimpaticolitice – atropinei, care provoacă hiposalivaţie prin mecanisme nervoase centrale;

b) patologică - în deshidratări severe, transpiraţii abundente, diarei profuze, vomă incoieribilă, poliurie, în febră, stări caşectice etc. Edemele şi pleureziile provoacă hiposialii prin micşorarea volumului lichidelor extracelulare. Parotiditele toxice exogene (intoxicaţii cu Pb, Hg, Cu etc.), sau toxice endogene (uremie, diabet, gută etc.), infecţioase nespecifice, sau specifice alergice la fel provoacă hiposalivaţie. Stomatitele grave provoacă uneori încetarea completă a secreţiei salivare („achilie bucală"), acelaşi efect fiind observat şi după radioterapia tumorilor cervicale, după tratamentul iniţial sau postoperator al tumorilor glandelor salivare.

Consecinţele sunt: masticaţie şi deglutiţie anevoioasă, uscăciune în cavitatea bucală, activarea florei patogene (ca urmare a scăderii conţinutului de lizozimă), gingivite, eroziuni, ulceraţii bucale, candidoză, carie dentară, parotidite etc. Tulburările în formarea bolului alimentar şi în deglutiţie sunt urmate de leziuni faringo-esofagiene, tulburări ale digestiei gastrice şi ale tranzitului intestinal.

35.4 Dereglările deglutiţiei. Disfagia.

Deglutiţia prezintă un proces complex constituit dintr-o secvenţă rigid ordonată de reflexe, graţie cărora conţinutul bucal străbate faringele şi esofagul ajungând în stomac. Procesul deglutiţiei are loc de 500-1200 ori pe zi, din care de 50 ori în timpul somnului şi numai de 200 ori în timpul meselor. Fiecare deglutiţie având durata de câtevai secunde, constă din două etape:

etapa voluntară sau bucală constă în împingerea bolului alimentar din cavitatea bucală în faringe; în cazul alimentelor solide este precedată de masticaţie şi insalivarea partuculelor alimnetare, desprinderea unui fragment din conţinutul bucal cu limba şi formarea bolului alimentar, care este adus pe suprafaţa postero-dorsală a limbii în „poziţie pregătitoare.

Procesul deglutuţiei începe cu închiderea orificiului bucal prin contracţia orbicularului buzelor, masticaţia se opreşte, mandibula este stabilizată prin contracţia fasciculelor posterioare ale temporalului, respiraţia este sistată. Vârful limbii apasă pe bolta palatină înapoia incisivilor superiori prin contracţia milohioidenilor, porţiunea bazală a limbii retractată se ridică de asemenea înspre palatul dur, prin contracţia muşchilor hiogloşi şi stilogloşi, iar maseterii se contractă, aducând în contact arcadele dentare. Astfel, bolul alimnetar, situat pe faţa dorsală a limbii, este comprimat şi împins dinainte înapoi, prin contracţia musculaturii intrinseci a limbii, iar istmul buco- faringian se lărgeşte prin ridicarea vălului palatin şi relaxarea musculaturii stâlpilor vălului, permiţând bolului să treacă în faringe. Această etapă este declanşată şi susţinută de către stimulii alimentari - mecano-, chemo- şi termoreceptorii situaţi la nivelul mucoasei cavităţii bucale;

etapa reflexă sau faringiană este extrem de scurtă (0,1 secunde). Stimularea receptorilor buco-faringieni de către bolul alimentar declanşează o serie de reflexe coordonate de centrul bulbar al deglutiţiei, care închid căile respiratorii şi bolul alimentar nu poate lua decât calea esofagului.

Tulburările deglutiţiei- disfagia poate interesa atât etapa bucală, cât şicea faringeală.

Etapa bucală poate fi tulburată în afecţiuni inflamatorii buco-linguale acute sau subacute însoţite de senzaţii dureroase, pronunţate; abscese dentare, glosita, tuberculoză sau luesul lingual, angine, abscese periamigdaliene, hiposalivaţie pronunţată etc. Neoplasmele linguale produc grave dereglări ale deglutiţiei prin limitarea motilităţii limbii sau prin blocaj mecanic, la fel ca şi anomaliile congenitale ale limbii şi îndeosebi ale palatului dur („gura de lup"), leziunile palatinale distructive luietice sau neoplazice, care provoacă dificultăţi în iniţierea deglutuţiei şi refluări nazale.

Deglutiţia se tulbură în afecţiuni ale musculaturii masticatorii, miastenii grave în legătură cu tulburările transmiterii impulsului nervos la nivelul joncţiunii neuromusculare, leziuni periferice sau centrale, ale nervilor cranieni (V,VII, IX şi X.) care coordonează deglutiţia. Cele mai grave tulburări ale deglutiţiei le provoacă paralizia vălului palatin de origine neurotică sau centrală, paralizia bulbară, abscese sau tumori bulbare. Leziunile acute ale istmului orofaringian (postcaustice) sau consecinţele lor tardive (stenoze) provoacă dificultăţi de trecere a bolului alimentar din gură în faringe.

Etapa faringiană a deglutiţiei se tulbură în inflamaţiile acute faringiene, stenozele cicatriceale, abscese reci retrofaringiene, prezenţa corpilor străini, spondilitele cervicale tuberculoase, tumorile benigne sau maligne ale faringelui

care mecanic tulbură deglutişia. Leziunile nervoase centrale (dereglări cerebrovasculare, parkinsonismul, siringomielia şi poliomielita bulbară etc.) ce diminuă forţa de contracţie a constrictorului faringian şi face imposibilă iniţierea unei contracţii peristaltice, care trece conţinutul faringian în esofag. În aceste cazuri vălul palatin nu se poate ridica normal şi lichidele înghiţite refluiază pe nas.

Abolirea reflexelor de apărare, laringiene, în caz de narcoză, intoxicaţii cu barbitu rice, morfină, în come uremice, hepatice, diabetice etc., permite pătrundea în căile respiratorii a conţinutului faringian cu consecinţe foarte grave.

Mobilitatea laringelui în timpul deglutiţiei este esenţială pentru desfăşurarea normală a timpului faringian de deglutiţie, de aceea procesele patologice ce imobilizează laringele, (carcinoame laringiene sau tiroidiene, infecţii cronice - lues, tuberculoză etc.) impiedică ascensiunea lui sub baza limbii în timpul cât bolul alimentar străbate laringele, provocând grave alterări ale procesului deglutiţiei

35.5. Dereglările secreţiei gastrice.

Stomacul prezintă un segment dilatat al tractului digestiv superior unde are loc depozitarea alimentelor, imbibarea lor cu sucul gastric, prelucrarea chimică şi mecanică şi transformarea într-o suspensie neomogenă foarte acidă (chim gastric) evacuat mai apoi ritmic în duoden. Cidul clorhidric şi enzimele gastrice, în special pepsinele, pregătesc chimul alimentar pentru digestia intestinală finală.

Absorbţia gastrică este minimă deoarece celulele mucoasei intacte sunt impermeabile pentru majoritatea componenţilor chimului gastric (complexe macromoleculare proteicie, polizaharide, toxine microbiene, alţi compuşi macromoleculari), îndeplinind astfel doar funcţia de barieră. Excepţie fac apa şi unii electroliţi, precum şi unele substanţe liposolubile pentru care mucoasa este permeabilă în ambele direcţii (de ex., etanolul). Substanţele hidrosolubile (glucoza, acizii aminaţi, urea, Na^+, K^+, Fe^+, gazele etc.) se resorb din stomac în cantităţi neglijabile.

Digestia diverşilor constituenţi alimentari în stomac nu este finală. Astfel scindarea amidonului, începută în cavitatea bucală sub acţiunea amilazei salivare, continuă şi în stomac până când pH-ul conţinutului gastric nu scade sub 4,0. Digestia proteinelor are loc sub influienţa pepsinei, ce devine activă doar la pH-ul gastric sub 3,0 şi dezintegrează celulelor musculare şi fibrele conjunctive. Pepsina scindează fragmentele polipeptidice de diverse dimensiuni,eliberând nu mai mult de 15% din azotul aminic. Prin urmare marea majoritate a proteinelor integre este evacuată în duoden, unde sunt scindate până la produşi finali sub acţiunea enzimelor proteolitice pancreatice şi intestinale. Digestia lipidelor în stomac este foarte redusă, deoarece lipaza gastrică este activă doar la un pH 6-7 şi inactivă în mediu acid. Emulsiile naturale şi artificiale sunt fragmentate de către HCl şi pepsină în picături mari de grăsime dificil digerabile. Acţiunea lipazei gastrice scade odată cu creşterea numărului atomilor de carbon din structura acizilor graşi, deaceea hidroliza grăsimilor, în care predomină acizii graşi cu lanţ lung, este neglijabilă la adulţi şi redusă la copii. Grăsimile nedigerate, solide sau lichide, plutesc în conţinutul gastric evacuându-se mai apoi din stomac după ceilalţi constituienţi ai chimusului.

Funcţia secretorie a stomacului.

Sucul gastric prezintă un amestec de apă, electroliţi şi proteine plasmatice împreună cu multiple elemente celulare ale mucoasei gastrice. Cantitatea totală de suc gastric secretat în 24 ore este de aproximativ 1200-1500 ml cu variaţii dependente de dietă şi alţi factori ce pot influienţa secreţia gastrică. Sucul gastric este un lichid incolor, opalescent sau transparent, în funcţie de cantitatea şi calitatea mucusului, izotonic, cu densitatea de 1001-1010, pH 0,9-1,2, constituit în proporţie de 99,4% din apă şi 0,6% substanţe anorganice (HCl, NaCl, KCl, fosfaţi de calciu şi magneziu etc.) şi organice (enzimele proteolitice, lipolitice, lizozimul, ureaza, renina, factorul antianemic intrinsec).

Controlul fiziologic al secreţiei gastrice cunoaşte trei faze:

faza cefalică asigură o secreţie moderată cu rol în pregătirea digestiei; este realizată prin mecanisme reflex condiţionate şi reflexnecondiţionate (la excitarea receptorilor bucofaringieni de către alimentele prezente în cavitatea bucală, masticaţie şi deglutiţie) ;

faza gastrică constă din două componente:

componenta reflex necondiţionată, mediată de inervaţia vagală cu stimularea secreţiei acide;

componenta umorală – efectuată de gastrină, acetilcoloină şi histamină;

faza intestinală inhibă secreţia şi motilitatea gastrică prin enterogastronul secretat de mucoasa duodenală la contactul cu chimul gastric acid.

Hipersecreţia gastrică şi hiperclorhidria

Hipersecreţia gastrică asociată cu hiperaciditate poate fi provocată de unii componenţi alimentari, care intensifică producerea gastrinei – stimulator umoral al secreţiei gastrice (cafeina, etanolul, sărurile de calciu, aminoacizii). Hiperclorhidria este caracteristică pentru sindromul Zollinger-Ellison – tumoare gastrinoproducătoare, localizată în pancreas (65-75%), sau alte organe de vecinătate.

Hipergastrinemia provoacă două efecte sinergice:

hiperstimularea celulelor stomacale parietale cu hipersecreţie hiperacidă;

majorarea numărului de celule secretoare parietale.

La rându-i excesul de HCl inhibă secreţia de gastrină, ceea ce prezintă un mecanism protectiv contra acţiunii agresive a hiperacidităţii. La pH egal cu 2,0 secreţia gastrinei se stopează şi totodată creşte secreţia mucusului alcalin, bogat în bicarbonaţi (pH 7,36), iar mucoasa gastrică absoarbe ionii de hidrogen. Refluarea în stomac a conţinutul duodenal bogat în bicarbonaţi lafel participă la neutralizarea clorurii de hidrogen. De menţionat, că acest mecanism este redus de spasmul piloric provocat de hiperaciditatea gastrică, ceea ce conduce la chimostază gastrică, pirozis, eructaţie, uneori vomă. În condiţii de hiperaciditate gastrică evacuarea chimului gastric în duoden se efectuează în porţii mici, însăşi chimul alimentar este minuţios prelucrat mecanic şi chimic, din care cauză digestia şi absorbţia intestinală este excesivă, reziduul mecanic al bolului fecal este redus ca volum şi insuficient stimulează peristaltismul intestinal, ceea ce rezultă tranzit intestinal lent, constipaţii frecvente.

Hiposecreţia şi hipoaciditatea. Anaciditate. Aclorhidrie. Achilie.

Aclorhidria este absenţa totală a HCl în sucul gastric şi este asociată de anaciditate stomacală – pH stomacal la valori neutre. Achilia stomacală este lipsa completă a HCl şi a enzimelor în sucul stomacal.

Aclorhidria se întâlneşte sub două forme:

a) *aclorhidrie falsă* ca rezultat al hipersecreţiei neparietale de mucus şi bicarbonaţi, care neutralizează aciditatea stomacală;

b) *aclorhidrie adevărată,* rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc.; se întâlneşte în cazul distrofiei masive a masei celulare parietale, gastritelor atrofice, cancerului gastric difuz.

Cauzele aclorhidriei sun modificările atrofice sau degenerative ale mucoasei stomacale, în special ale celulelor parietale a glandelor fundice întâlnite frecvent în gastritele cronice atrofice, formele infiltrative ale cancerului gastric, avitaminoze, anemii, în stomacul operat, afecţiuni hepatice etc.

În lipsa HCl pepsina rămâne neactivă, ceea ce face imposibilă scindarea preliminară a proteinelor în stomac, iar mai apoi şi scindarea şi absorbţia lor în intestin. În final survine maldigestiea şi malabsorbţiea proteinelor. Anaciditatea, hipoaciditatea stomacală favorizează colonizarea excesivă a tractului gastro-intestinal cu floră bacteriană, inclusiv şi patogenă, care intensifică procesele de fermentare şi putrefacţie în stomac asociate cu dereglări dispeptice esenţiale. Evacuarea chimului gastric în duoden este accelerată, pilorul rămânând permanent întredeschis. Chimul gastric prelucrat insuficient mecanic şi chimic irită mucoasa intestinală, intensifică peristaltismul intestinal, accelerând pasajul conţinutului intestinal cu maldigestie, malabsorbţie. Se instalează sindromul diareic cu steatoree, hipovitaminoze, tulburări metabolice, dizechilibru hidroelectrolitic, deshidratarea organismului, mai târziu subnutriţie, pierderea masei corporale.

35.6. Dereglările tonicităţii şi motilităţii stomacului.

Hipertonusul şi hiperkinezia stomacală se constată în gastrite hipertrofice şi ulcer gastroduodenal asociate de obicei cu hipersecreţie şi hiperclorhdrie. Procesul inflamator în mucoasa stomacală măreşte excitabilitatea plexurilor intramurale, îndeosebi a celui submucozal, cu efect vagal exagerat, motilitatea stomacală este crescută. Radiologic stomacul are forma "de cârlig" cu volum redus. Undele peristaltice sunt adânci, rapide şi frecvente.

Hipotonia şi hipokinezia stomacală se întâlneşte în gastrită atrofică, gastroptoză, conţinut sporit de grăsimi în alimente, poate fi constituţională la persoanele astenice, în sedentarism cu un regim alimentar monoton ce inhibă activitatea motorie a stomacului. Poate fi rezultatul hipersecreţiei intestinale a

peptidelor intestinale vasoactive şi gastroinhibitoare, secretinei. Se manifestă prin refluxul conţinutului stomacal în esofag şi pirozis.

Sindromul postalimentar precoce - dumping. Sindromul dumping deseori prezintă o consecinţă a gastrectomiei parţiale. În perioada postoperatorie acest sindrom în cca 50% cazuri poartă un caracter tranzitoriu, ameliorându-se progresiv, şi numai în 10% din cazuri reprezenta o problemă postoperatorie serioasă. Manifestările precoce pot coexista cu hipoglicemiea postalimentară tardivă. După vagotomie cu antrectomie sau operaţie de drenaj incidenţa sindromului dumping este apreciată intre 14-35%. Extinderea rezecţiei şi tipul anastamozei faforizează apariţiei sindromului dumping, acesta fiind de trei ori mai frecvent după anastamoză Billroth II. De regulă, sindromul dumping apare la 3-4 săptămâni după intervenţie şi durează câteva zile sau săptămâni, rareori durata acuzelor este de luni sau chiar ani de zile.

Factorul iniţiator al acestui sindrom constă în dereglarea funcţiei pilorice ca consecinţă a rezecţiei sau operaţiei de drenaj, ceea ce permite evacuarea rapidă a alimentelor în segmentul jejunal proximal şi declanşarea unui şir de reflexe cardiovasculare, vasomotorii şi gastro-intestinale. În mod normal, sfincterul piloric reglează pasajul gastroduodenal şi previne încărcarea hiperosmolară a segmentului duodeno-jejunal. În caz de gastrectomie cu anastomoză gastrojejunală se înlătură sfincterul piloric, ceea ce contribuie la influxul rapid de lichide hipertonice în jejun, distensie jejunală cu declanşarea reflexelor vegetative, filtrarea rapidă prin osmoză a lichidului intravascular în lumenul intestinal şi hipovolemie cu hemocontraţie.

Un alt mecanism patogenetic posiibil constă în eliberarea substanţelor vasoactive (serotonina, bradikinina), care conduc la apariţia fenomenelor vasomotorii. Alţi factori importanţi în patogenia sindromului dumping pot fi hipokaliemia postalimentară şi hiperglicemia postalimentară timpurie.

Sindromul dumping se manifestă prin hipovlemie cu un şir de reacţii vasomotorii manifestate prin hipotensiune arterială, tahicardie, uneori sincopă, transpiraţie, paloare, eritem (datorită eliberării serotoninei), dureri în regiunea epigastrică, greţuri, vărsături şi diaree. Aceste manifestări apar peste câteva minute după alimentaţie şi dispar peste 20-60 de minute. În marea majoritate a cazurilor au tendinţa de a se ameliora spontan sau sub influienţa reglementării alimentaţiei.

Refluxul gastroesofagal. Mai frecvent prezintă o manifestare a dereglărilor tonicităţii şi motilităţii stomacului sau se întâlneşte ca variantă de normă la sugari şi chiar la adulţi, manifestându-se prin tranzitul retrograd al conţinutului gastric în esofag.

Drept cauză principală a refluxul gastroesofagal serveşte rezecţia chirurgicală a sfincterului esofagian distal, cu alterarea mecanismelor eso-gastrice antireflux, la care deseori se asociază şi incompetenţa mecanismelor pilorice antireflux.

Se manifestă clinic prin pirozis şi regurgitarea unui lichid acru sau amar.

Conseciţele refluxului gastroesofagal depind de efectele nocive ale conţinutului gastric (HCl, pepsina, săruri biliare şi enzime pancreatice), care pot provoca esofagită peptică, ulcer esofagal şi chiar stenoză esofagiană şi de rezistenţa mucoasei esofagiene la acţiunea peptică a sucului gastric, asigurată de epiteliul pavimentos stratificat.

Agresivitate pentru esofag prezintă lichidele gastrice refluate. La o concen traţie sporită de HCl, pH-ul esofagian poate scădea sub 2 şi produce leziuni ale mucoasei. Astfel incidenţa esofagitei are tendiţă de creştere la persoanele cu hipersecreţie şi hiperaciditate gastrică.

Prezanţa în lichidul refluat cu un pH 2,0 a pepsinei măreşte la maximum activitatea proteolitică şi respectiv agresivitatea acestuia. Sărurile acizilor biliari lafel potenţează efectele nocive ale acidului clorhidric şi pepsinei, deoarece măresc permeabilitatea membranelor celulelor mucoasei esofagiene pentru H^+. Un rol nociv au, probabil, şi enzimele pancreatice.

Factorii protectori sunt multipli şi foarte eficienţi. Rezistenţa epiteliului esofagian este relativ redusă, pe când straturile profunde ale peretelui esofagian sunt mult mai rezistente, ceea ce explică incidenţa relativ mică a ulcerelor şi a perforaţiilor esofagiene. Secreţiile esofagiene lafel sunt reduse, din care cauză capacitatea lor de neutralizare a acidităţii gastrice este mică, în schimb, mucoasa esofagiană, la fel ca şi cea gastrică, este impermeabilă pentru H^+, ceea ce prezintă un important mecanism protectiv.

Constituienţii salivari, bicarbonatul şi polizaharidele sulfatate, neutralizează HCl şi, implicit, inactivează pepsina, îndeplinind astfel un important rol protector. Un alt mecanism de apărare, extrem de util, constă în

micşorarea timpului de contact al mucoasei esofagiene cu lichidul refluat prin mecanisme fiziologice de epurare, în special prin intensificarea undelor peristaltice secundare, care întorc rapid în stomac lichidele refluate. Importanţa acestui mecanism de protecţie s-a dovedit prin faptul, că la pacienţii cu esofagită de reflux de regulă sunt prezente şi anomalii a motilităţii esofagului distal din cauza unor afecţiuni ca scleroza sistemică progresivă, neuropatia diabetică etc., situaţii în care contracţiile esofagiene sunt slabe şi insuficiente ca mecanisme de epurare.

Mecanismele morfofuncţionale gastroesofagiene antireflux deţin un rol fundamental în realizarea competenţei sfincterului esofagian distal, în condiţiile existenţei unui gradient de presiune pozitiv de-a lungul joncţiunii gastro-esofagiene. În cadrul acestor mecanisme se atribuie o importanţă mai mare factorilor de rezistenţă mecanică, printre care menţionăm: unghiul cardio-esofagian, ligamentul freno-esofagian, ligamentele marii tuberozităţi ale stomacului, mecanismul diafragmatic de valvă, rozeta formată de faldurile mucoasei gastrice, presiunea paraesofagiană a segmentului intraabdominal etc. Cercetările recente atestă, că rolul principal în prevenirea refluxului gastroesofagian aparţine sfincterului esofagian, reprezentat la om de o zonă de 2,5 cm situată la joncţiunea eso-gastrică. Această zonă, neindividualizată anatomic, în condiţii de repaus se manuifestă printr-o contracţie tonică ce asigură în normă o presiune de 12-30 mm. Hg, superioară presiunii abdominale, care se opune refluxului.

Refluxul gastroesofagal idiopatic, este atribuit unei tulburări primare a competenţei sfincterului esofagian distal. S-au evidenţiat 3 tulburări funcţionale ale acestui sfincter şi anume:

-incompetenţa sfincteriană în condiţii bazale, datorită unor tulburări ale proprietăţilor funcţionale ale muşchiului circular al sfincterului;

-scăderea presiunii sfincterului esofagian distal;

-printr-un mecanism încă necunoscut.

Refluxul gastroesofagal secundar poate fi întâlnit atât în normă cât şi în unele stări patologice cum ar fi sclerodermia, după intervenţiile chirurgicale efectuate pe cardie (cardioplastică), gastrectomiile polare superioare, vagotomia tronculară, neuropatia diabetică şi alcoolică determină afecţiuni ale sistemului vegetativ cu tulburăti motorii esofagiene uneori incompetenţă esofagală distală.

Sarcina, în deosebi ultimul trimestru, în 30-50% din cazuri este însoţită de pirozis, reflux gastroesofagal datorită hipotoniei sfincterului esofagian distal.

Manifestările refluxului gastroesofagal sunt pirozisul însoţit de dureri retrosternale. De obicei ingestia de alcaline duce la dispariţia pirozisului. Regurgitaţia de lichid acru sau amar în cavitatea bucală, însoţită de tusă, poate provoca aspiraţia lichidului.

35.7. Chimostaza gastrică. Refluxul duodeno-gastric.

Întârzierea evacuării gastrice cu stază consecutivă este cea mai frecventă manifestare a tulburării motricităţii gastrice în legătură cu disfuncţia tonusului şi peristaltismului gastric sau prezenţei unui obstacol funcţional sau anatomic la nivelul pilorului.

Cauza cea mai frecventă a disfuncţiilor motorii a stomacului este vagotomia chirurgicală. Toate tipurile de vagotomie afectează motilitatea gastrică. Întârzierea evacuării conţinutului stomacal poate fi provocată şi de alţi factori cum ar fi durerea intensă (colică renală sau biliară), intervenţiile chirurgicale sau traumatismele abdominale, leziunile inflamatorii (pancreatita, apendicita, peritonitele etc.). Acelaşi efect pot avea şi dereglările hidroelectrolitice în diabet, afecţiuni hepatice, insuficienţă renală cronică, boli ale sistemului nervos central (tumori cerebrale, poliomielită, tabes.) etc.

Disfuncţii motorii gastrice sunt prezente în ulcerului gastric cu diverse localizări: localizarea acestuia la nivelul corpului gastric conduce la întârzierea evacuării gastrice a chimului solid, în timp ce lichidele se evacuează normal.

Tulburările motilităţii gastrice cu stază consecutivă, împreună cu tulburările secretorii şi refluxului duodeno-gastric, deţin un rol important în apariţia şi evoluţia ulcerului gastric.

Obstrucţia mecanică a pilorului la fel poate provoca dificultăţi în golirea stomaului. În perioada neonatală obstrucţia pilorică este consecinţa hipertrofiei stratului circular al musculaturii regiunii pilorice şi a îngroşării fibroase a submucoasei - stenoza hipertrofică a sugarului. Afecţiunea se manifestă prin vărsături în jet după alimentare,ceea ce conduce la tulburări hidroelectrolitice şi denutriţie. Cauza hipertrofiei nu este încă precizată. Se presupune, că aceasta ar fi reacţia compensatorie la o disfuncţie a musculaturii antrale. La adult

stenoza pilorică este consecinţa ulcerului gastric sau duodenal, a cancerului gastric, a cicatrizării leziunilor provocate de substanţe caustice, a aderenţelor extrinseci, neoplasmelor infiltrative (mai ales din pancreas), a leziunelor inflamatorii.

Stenoza pilorică se manifestă prin dureri, adesea calmate prin vărsături abundente, cu un conţinut abundent de lichide, uneori cu alimente ingerate la prânzul precedent. Aceste vărsături produc deshidratare, hipokaliemie, alcaloză excretorie, hiperazotemie. În faza de atonie stomacul dilatat este incapabil de a se contracta, radiologic arată ca o pungă imensă, atonică, plină cu lichid şi rezidiuri alimentare.

Refluxul duodeno-gastric deseori apare în legătură cu incapacitatea sfincterului piloric de a împiedica fluxul retrograd al conţinutului duodenal în stomac, ceea ce poate avea un rol important în patogenia gastritelor cronice şi a ulcerului gastric. Fluxul retrograd al conţinutului duodenal în stomac poate fi şi consecinţă a ulcerului gastric ca rezultat al contracţiei duodenale nesincronizată cu contracţia antrală, sau în cazul contracţiilor duodenale rapide. Dintre componenţii agresivi ai conţinutului duodenal capabili de a altera mucoasa gastrică fac parte sărurile biliare, enzimele pancreatice.

35.8. Greaţa. Voma fiziologică şi patologică.

Greaţa – senzaţie specific umană fără o definiţie precisă, termenul având un sens fiziopatologic, psihologic, literar.

Etiologia. Există o serie de factori ce pot provoca această senzaţie cum ar fi stimularea labirintică, amintirile neplăcute, durerea etc.

Patogenie. Deseori greaţa este asociată cu hipersalivaţie, lăcrimare şi alte fenomene vegetative (ameţeli, midriază, tahicardie, respiraţie profundă, frecventă şi neregulată). În acelaşi timp are loc reducerea peristaltismului gastric, tonusul duodeno-jejunal creşte, favorizând refluxului duodeno-gastric. Astfel are loc acumularea conţinutului duodeno-gastric în corpul şi fundul stomacului, menţinută prin apariţia unei contracţii la nivelul incizurii angulare. Aceste contracţii precedează expulzia, fiind de fapt nişte mişcări respiratorii spasmodice şi abortive cu glota închisă, caracterizate prin divergenţa mişcărilor inspiratorii ale musculaturii toracice şi ale diafragmului faţă de contracţiile expiratorii ale musculaturii abdominale. În cursul acestor mişcări porţiunea pilorică a stomacului se contractă, iar cea proximală se relaxează. Astfel conţinutul stomacal este orientat în sens retrograd.

Voma - evacuarea forţată a conţinutului gastrointestinal pe cale bucală. Poate purta un caracter fiziologic, protectiv sau patologic.

Voma protectoare. Semnificaţia protectivă constă în înlăturarea din tractul digestiv a substanţelor nocive de origine endo- sau exogenă. Poate fi întâlnită în caz de intoxicaţii alimentare sau la acumularea excesivă a produşilor toxici în organism în insuficienţă hepatică, renală, administrarea unor medicamente etc.

Voma patologică este consecinţa unor tulburări motorii, metabolice, nervoase sau a obstrucţiei ale tractului digestiv la diferite niveluri. Deşi factorii etiologici care pot produce vărsături sunt multipli, răspunsul emetic este declanşat prin reflexe ce se centralizează în trunchiul cerebral, actul vomitiv fiind un fenomen somato-visceral integrat.

Patogenia. Voma include un complex secvenţial de fenomene neuromusculare, care pot fi reproduse experimental. La animale stimularea electrică a regiunii bulbare induce voma, iar distrugerea acestei regiuni face ca animalul să devină refractar la stimulii emetici. Astfel s-a constatat, că centrul de coordonare al vomei se află în bulb în porţiunea latero-dorsală a lui, formaţiunea reticulară, în vecinătatea centrilor respiratori, vasomotori, salivari şi ai defecaţiei, nuclei cu care centrul emetic realizază conexiuni neuronale. Stimularea centrului emetic bulbar se produce uneori prin creşterea presiunii intracraniene, traumatisme craniene, tumori cerebrale, meningite. Vărsăturile produse prin iritarea directă a centrului bulbar nu sunt precedate de greţuri, iar participarea muşchilor voluntari este modestă -vărsături în get.

Majoritatea vărsăturilor sunt produse reflex prin impulsuri declanşate de la nivelul unor zone receptoare, de unde stimulii ajung pe căi aferente la centrul bulbar al vomei.

Impulsurile emetice au trei zone de origine:

1. zona declanşatorie chemoreceptorie (Chemoreceptive Trigger zone-CTZ) din vecinătatea centrului vomei, situată la nivelul planşeului ventriculului IV ; această zonă este stimulată direct de către substanţele prezente în sânge sau licvor (insuficienţa renală cronică cu uremie, acidoza diabetică, substanţe toxice exogene şi unele medicamente ca apomorfina, digitala, citostaticele), iar

distrucţia acesteia aboleşte răspunsul emetic central. Tot acest centru mediază şi vărsăturile din cadrul chinetozelor;

2. receptorii din organele interne (tractul gastro-intestinal şi glandele anexe, arborele biliar, cordul, rinichii şi ureterele, organele genitale, peritoneul) la iritarea mecanică sau chimică. Experimental acest mecanism poate fi reprodus prin administrarea orală a sulfatului de cupru, care posedă o puternică acţiune emetizantă prin excitarea receptorilor periferici din tractul gastrintestinal;

3. structurile nervoase suprabulbare (lobul central frontal, diencefalul etc.), care mediază acţiunea unor stimuli psihogeni (emoţii, dureri, discuţii despre subiecte neplăcute, imagini disgraţioase, vederea sângelui, mirosuri dezagreabile), impulsurile labirintice (răul de mare, de avion, etc.).

Căile eferente sunt somato-viscerale, fiind reprezentate în special de nervii frenici (inervează diafragmul), nervii spinali (muşchii intercostali şi abdominali), nervii cranieni (musculatura faringelui, vălului palatin etc.), nervii pneumogastrici (faringe, laringe, esofag, cardia, stomac etc.) şi nervii simpatici.

Voma este asociată cu hipersalivaţia, dilataţia pupilară, transpiraţie, tulburările de ritm cardiac, inversarea peristaltismului intestinal, defecaţie.

Consecinţele vomei. Vărsăturile, indiferent de mecanismele prin care se produc, determină pierderea conţinutului gastro-intestinal, compus din alimente şi secreţii digestive. În cazul vărsăturilor masive şi repetate, se produc pierderi hidro-electrolitice severe, care se reflectă asupra constantelor electrolitice şi acido-bazice.

Hipokaliemia este consecinţa aportului alimentar scăzut precum şi a pierderilor secreţiilor digestive cu conţinut bogat în potasiu. Pierderea potasiului induce deplasări ionice secundare. Pentru compensarea hipokaliemiei are loc afluxul K^+ din celulă, iar în locul lui în celulă se acumulează H^+ ceea ce, împreună cu alte mecanisme, contrbuie la instalarea alcalozei metabolice.

Depleţia de potasiu asociată cu alcaloza tulbură reabsorbţia renală a Na^+ şi K^+, majorând eliminările cu urina ale ambilor ioni. Pierderea de Na^+ activează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron, care accentuează şi mai mult pierderea renală de potasiu, la rând cu intensificarea absorbţiei sodiului în tubii distali. În caz dacă acest cerc vicios se menţine timp îndelungat, survin modificări morfologice tubulare renale asemănătoare celor întâlnite în nefropatia kaliopenică.

Alcaloza se realizează prin mecanisme multiple. Pierderea sucului gastric cu concentraţie mare a H^+, reducerea volumului extracelular şi hipopotasemia, cu deplasarea intracelulară a H^+, sunt principalii factori care generează alcaloza metabolică. Depleţia de sodiu se datorează pierderilor digestive la care pe parcurs se asociază pierderile renale. Consecinţele depleţiei de sodiu sunt hiponatriemia, hipotensiunea arterială, micşorarea volumului sanguin, hemoconcentraţia şi activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Nivelul reninei şi aldosteronului plasmatic cre şte, în timp ce sensibilitatea faţă de mediatorii presori scade. Debitul sanguin renal şi filtrarea glomerulară scade, creşte conţinutul de creatinină în sânge.

35.9.Dereglările funcţiilor protective (antiulcer) ale stomacului.

Ulcerogeneza gastrică şi duodenală.

Boala ulcerpoasă prezintă autodigestia mucoasei de către pepsina proprie în przenţa clorurii de hidrogen ca consecinţă a dezechilibrului dintre factorii care agresează mucoasa şi factorii protectivi, cu funcţie de contracarare a agresiunei.

Factorii agresivi:

a. hipersecreţia clorhidropeptică
b. infecţia locală cu bacteriile din grupa Helicobacter pylori
c. factori condiţional agresivi

Factorii protectivi:

a. stratul neactiv de mucus şi bicarbonaţi
b. stratul de celule epiteliale ale stomacului şi de enterocite care produc activ mucină şi bicarbonaţi
c. patul microcirculator a mucoasei gastroduodenale.

Hipersecreţia de acid clorhidric este factorul patogenetic principal în ulcerogeneza gastro-duodenală, care poate avea loc în mai multe cazuri:

– creşterea numărului de celule parietale determinată de mecanism genetic autosomal dominant, hiperpepsinogenemia, hipersecreţiei de gastrină;

– hipertonusul vagal asociat cu debitul bazal foarte crescut de acid clorhidric, ce poate fi anilat prin administrarea anticolinergicelor sau prin vagotomie;

sensibilitatea crescută a celulelor parietale faţă de gastrină sau stimuli vagali;

hipergastrinemia (de ex., însindromul Zollinger-Ellison);
stimularea exagerată observată la bolnavii cu ulcer duodenal;
excesul de pepsină, enzimă proteolitică activitatea optimă a căreia este la un pH de 2-3,3;

- hiperpepsinogenemia 1 mai mare de 130 mg/litru (pepsina 1 este cea mai agresivă şi are cea mai mare activitate mucolitică); pepsina 1 constituie un marker genetic cu transmitere autosomal dominantă exprimată prin hiperaciditate, creşterea concentraţiei serice a ei şi gastrită superficială;

– dereglarea concordanţei dintre secreţia sucului gastric acid şi a conţinutului duodenal alcalin.

– dereglarea compoziţiei învelişului mucos al epiteliului stomacal – micşorarea conţinutului de mucoglicoproteide, care contribuie la procesele reparative în mucoasă; aceste mucoglicoproteide, numite surfactant gastric, acoperă cu un strat subţire mucoasa stomacală şi o protejează de factorii agresivi.

Helicobacter pylori (HP) constituie un factor de agresiune bacterian, care intervine în ulcerogeneza gastrică şi duodenală. HP reprezintă o specie microbiană adaptată la mediul acid şi la particularităţile mucoasei gastrice pe care o colonizează, inclusiv şi insulele de metaplazie gastrică din esofag, duoden. Pătrunde în organism pe cale orală cu alimentele şi, mai frecvent, cu apa.

HP posedăi flagele ce îi permit motilitatea şi pătruderea prin stratul de mucus. Se ataşează specific la structurile lipidice din membranele celulelor mucoasei gastrice. Factorii de patogenitate constituie enzimele şi citotoxinele pe care le secretă. Enzimele patogene sintetizate şi eliberate de HP sunt ureaza (scindează ureea care se elimină prin mucoasa gastrică generând amoniu cu rol inhibitor asupra ciclului acizilor tricarboxilici şi metabolismului aerob al celulelor mucoasei gastrice; atmosfera de amoniu din jurul germenului are rol protector pentru el prin inducerea pH-ului alcalin), fosfolipaza A şi proteaza) digeră mucusul şi membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice şi duodenale),

Citotoxina vacuolizantă prezentă la 65% din HP duce la formarea de vacuole în celulele mucoasei. Tulpinile izolate de la bolnavii cu ulcer duodenal sunt toate secretante de citotoxină vacuolizantă.

HP produce ulcerul prin acţiunea directă asupra celulelor mucoasei gastrice şi duodenale, urmată de un proces inflamator, cât şi prin declanşarea secreţiei agresive clorhidropeptice.

Inflamaţia mucoasei gastrice se produce la acţiunea toxinelor citopate şi este întreţinută de mediatorii inflamatori potenţi, cum este factorul activator plachetar, leucotriena B_4 şi fosfolipaza A_2. Aceşti mediatori sunt puternic chemotactici şi citotoxici, induc migrarea neutrofilelor şi monocitelor în mucoasa gastrică antrală, generând leziuni inflamatorii active. Abundenţa de neutrofile şi monocite accentuează leziunile mucoasei prin generarea radicalilor liberi de oxigen.

Mecanismul ulcerogen indirect al HP constă în creşterea secreţiei clorhidropeptice. Bolnavii cu UD, HP^+ prezintă hipergastrinemie, care implică hiperaciditate.

Drept factori condiţional agresivi sunt consideraţi lipaza şi bila. Bila conţine acizi biliari (AB), soluţii hipertonice a diferitor complexe chimice, acidul oleic, care posedă acţiune alterantă asupra mucoasei stomacale. În caz de refluxuri frecvente a bilei în regiunea antrală a stomacului pot surveni leziuni a stomacului. Refluxul duodeno-gastric al acizilor biliari produce „gastrita de reflux biliar", entitate caracterizată prin eroziuni gastrice multiple şi sângerare difuză. Mecanismul ulcerogen se datorează efectului detergent al AB (acidul dioxicolic, acidul chenodioxicolic şi acidul colic), iar isolecitina ce se formează din lecitină sub acţiunea bacteriană la fel are efect mucolitic pronunţat.

Ca factori condiţional agresivi exogeni pot servi prepartele antiinflamatoare nesteroide, steroide, etanolul, nicotina etc. Nicotina şi alţi componenţi ai fumului de ţigară provoacă vasoconstricţie la nivelul patului microcirculator al mucoasei gastrointestinale micşorând astfel rezistentă ei la acţiunea factorilor agresivi şi implicit inhibă procesele reparative. Totodată nicotina diminuează secreţia bicarbonaţilor de către pancreas care la fel micşorează protecţia mucoasei gastroduodenale faţă de factorii ulcerogeni.

La apariţia ulcerului gastroduodenal predispun şi unele maladii cronice cum ar fi afecţiunile pulmonare, ciroza hepatică, insuficienţa renală etc. În afecţiunile pulmonare se instalează acidoza sistemică, respectiv şi a peretelui stomacal. În ciroza hepatică, insuficienţa renală scade gradientul pH-lui dintre lumenul stomacal şi celulele epiteliale din cauza intensificarării retrodifuziunii ionilor de H^+ în mucoasă. Diminuarea factorilor de apărare constituie al doilea mecanism patogenetic al ulcerogenezei.

Protecţia mucoasei gastrice şi duodenale de factorii agresivi reprezintă rezultatul final al unor mecanisme complexe de tip fiziologic şi anatomic care sunt capabile de a proteja mucosa gastroduodenală de agresivitatea soluţiei de HCl secretate în concentraţii excesive.

Stratul neactiv de mucus şi bicarbonaţi prezintă prima linie de protecţie. Acesta prezintă bariera mucobicarbonică sub forma unui strat ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2-0,5 mm şi acoperă cca 98% din suprafaţa internă a stomacului şi duodenului. În stomac mucusul este secretat de către celulele mucipare, iar în duoden - de celulele mucipare şi glandele Brunner.

Funcţia esenţială a mucusului este protecţia mucoasei gastroduodenale prin formarea unui strat de gelatinizat şi foarte viscos care împiedică retrodifuziunea ionilor de H^+. Mucusul mai are şi funcţia de lubrifiere a mucoasei. În plus pe suprafaţa lumenală a mucusului se găseşte un strat fin de fosfolipide, iar în stratul de mucus există micele de fosfolipide cu proprietăţi hidrofobe, ceea ce împiedică dizolvarea factorilor alteranţi şi agresivi ce sunt în marea lor majoritate hidrosolubili. Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină şi secretină şi de inervaţia colinergică.

A doua linie de protecţie gastrică este situată la interfaţa dintre membrana apicală a celulelor mucoasei gastrice şi faţa internă a stratului de mucus şi prezintă secreţia continuu a anionilor de HCO_3^-, asigurând astfel la acest nivel un pH 7 comparativ cu pH 2 în lumenul stomacului şi 5 la suprafaţa stratului de mucus.

Secreţia de ioni HCO_3^- în mucosa gastrică se efectuiază de către celulele mucipare, iar în mucoasa duodenală de către celulele de înveliş. Ionul bicarbonic se formează intracelular sub acţiunea anhidrazei carbonice, care catalizează reacţia dintre CO_2 (product al metabolismului local) şi H_20. Debitul gastric bazal de HCO_3^- este de 400 mEq/oră. Stimularea nervoasă a secreţiei de bicarbonat se face prin stimul vagal, iar local prin prostaglandina E2 şi polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

Astfel mucoasa stomacală îşi întreţine funcţiile sale protectoare prin următoarele mecanisme:

concentrează şi reţine ionii de HCO_3^- la suprafaţa celulelor parietale în stratul neactiv, împiedicând astfel difuziunea de mai departe a lor în lumenul stomacului;

2) preîntâmpină contactul celulelor de acoperiş cu pepsina şi lipaza gastrică; tapetează particulele proaspete de hrană, numai ce înghiţite, protejând astfel învelişul stomacal de acţiunea deteriorantă a alimentelor aspre;

3) parţial neutralizează ioni de H^+ cu ajutorul glicoproteinelr încărcate negativ şi a peptidelor mucoasei;

4) incorporează bacteriile, nimerite în lumenul stomacului şi a duodenului.

Linia a treea de protecţie a epiteliului stomacal şi a duodenului este asigurată de către patul microcirculator sanguin. Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanţe nutritive şi regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete HCO_3^- şi mucus. În timp ce creşterea secreţiei gastrice intensifică vădit circulaţia sanguină locală şi, respectiv, protecţia ei faţă de factorii agresivi, scăderea acidităţii sucului stomacal micşorează afluxul sanguin local şi mucoasa mai vulnerabilă faţă de acţiunea factorilor agresivi.

Protecţia celulară a epiteliului gastric este asigurată de acidul arahidonic în calitate de substrat pentru sinteza prostaglandinelor PG_s şi leucotrienelor. Aceste substanţe sunt capabile de a stimula producerea de HCO_3^- şi a mucusului, sporesc microcirculaţia în mucoasa gastroduodenală, oprimă difuzia retrogradă a ionilor de H^+ din lumenul stomacal în celulele epiteliale, stimulează restituirea epiteliului lezat. La fel, PG_s intensifică filtraţia capilaro-interstiţial, ceea ce contribuie la diluarea substanţelor toxice în ţesuturile peretelui stomacal, asigurând astfel încă un mecanism de protecţie a mucoasei stomacale.

Acţiune similară o au şi alţi factori endogeni (glutationul, monooxidul de azot) şi exogene (antacidele, preparatele de bismut etc.).

35.10. Dereglările funcţiei pancreasului

Secreţia pancreatică. Rolul sucului pancreatic este esenţial în digestie. În 24 ore se secretă cca 1500 - 4000 ml suc pancreatic incolor, apos, cu o densitatea invers proporţională debitului secretor între 1007-1012, izotonic şi cu pH egal cu 7 - 9. Compoziţia cationică a sucului pancreatic este constantă:

Na^+ - 139-143 mEg/l, K^+ - 6-9 mEg/l, Ca^{2+} - 1,7-2,3 mEg/l, în schimb, compoziţia anionică este foarte variabilă. În perioada secretorie HCO_3^- este ionul cel mai abundent, atingând concentraţii până la 140mEg/l, ceea ce explică alcalinitatea sucului pancreatic. Concentraţiile HCO_3^- şi ale Cl^- variază în sens invers în funcţie de debitul secretor, dar suma celor 2 ioni este constantă şi aproximativ egală cu totalul cationilor plasmatici. Rolul esenţial al secreţiei hidro-electrolitice constă în neutralizarea acidităţii sucului gastric evacuat în duoden.

Enzimele proteolitice, secretate sub formă de precursori inactivi şi activate în lumenul intestinal, sunt reprezentate de endopeptidaze (tripsină, chimotripsina A şi B, elastază, colagenază, care acţionează în mod specific asupra legăturilor peptidice din interiorul lanţului polipeptidic), de exopeptidaze (carboxipeptidaza A şi B, aminopeptidazele, cărora le revine rolul de a detaşa aminoacizii situaţi la capătul lanţurilor polipeptidice) şi de nucleaze (ribonucleaza, dezoxiribonucleaza, care rup legătura ester fosfat a ribozei sau dezoxiribozei din nucleoproteine).

Tripsina se secretă sub forma proenzimei tripsinogen, activate în condiţii fiziologice la contactul cu enterokinaza eliberată microvilozităţile enterocitelor. Reglarea activităţii duodenale a tripsinei este controlată şi de formarea sau disocierea unui complex între tripsină şi o-proteină inhibitoare (inhibitorul Kazal), secretată concomitent cu tripsina de către pancreas.

Chiomotripsina se secretă de asemenea sub formă de proenzimă - chimotripsinogenă, activată de tripsina activă.

Colagenaza este enzimă proteolitică elaborată de pancreas, care hidrolizează cca 3% din legăturile peptidice ale colagenului la nivelul prolinei, hidroxiprolinei şi glicinei. Enzimă este secretată sub formă inactivă şi este activată de tripsină.

Elastaza este elaborată de către pancreas sub formă de proelastază, activată în duoden de către tripsină şi enterochinază. Elastază are importanţă decisivă în descompunerea fibrelor elastice.

Enzimele lipolitice pancreatice sunt reprezentate de lipază, fosfolipază (lecitinaza) şi colesterolesteraza. Lipaza, secretată sub formă activă, acţionează doar asupra lipidelor emulsionate, în ordine descrescândă aspra tri-, di- şi monogliceridelor, hidrolizând de preferinţă legăturile ester primare în prezenţa sărurilor biliare şi a calciului. Acţiunea lipazei depinde de natura acizilor graşi din componenţa lipidelor atacate. Viteza de hidrolizare este maximă pentru acizii graşi cu 4 atomi de C. Paralel cu alungirea lanţului de C activitatea lipazei diminuă, stabilizeazându-se în lanţurile cu peste 12 C. Hidroliza atinge stadiul de digliceride sau de monogliceride, care vor forma ulterior miceliile complexe. Lipaza este mai activă în mediu alcalin, dar pH-ul său optim de acţiune variază cu substratul. Activitatea lipazei pancreatice este foarte mare, o singură moleculă de enzimă poate hidroliza pe minut 300 000 molecue de substrat.

Enzimele glicolitice pancreatice sunt reprezentate de amilază, care scindează amidonul în dextrine şi maltoză. Amilază este elaborată la nivelul granulelor zimogene ale celulelor acinoase, fiind secretată în forma activă. Ea hidrolizează legăturile 1-4 α-glucozidice ale polizaharidelor (amidon şi glicogen), acţionând atât la mijlocul cât şi la extremităţile lanţurilor, fiind deci concomitent endo- şi exoamilază. Acţiunea optimă a amilazei pancreatice este la pH 6,5-7,2.

Cauzele tulburărilr secreţiei pancreatice sunt următoarele: rezecţia gastrică cu gastroenteroanastamoză, insuficienţa de secretină în caz de aclorhidrie, duodenite, inhibiţia funcţională neurogenă a pancreasului (vagotomie, intoxicaţie cu atropină), leziuni alergice ale pancreasului, intoxicaţii cu fosfor, plumb, miercur, cobalt, infecţii (tifosul abdominal, paratiful, tuberculoză); tumori pancreatice, obturarea sau compresionarea ductului pancreatic.

Rezecţia gastrică cu gastroenteroanastomoză oprimă secreţia acidă a stomacului şi a secretinei - hormonul responsabil de secreţia hidro-bicarbonată a pancreasului.

Vagotomia diminuează sensibilitatea mucoasei intestinale la excitanţii fiziologici alimentari, diminuează descărcările de secretină consecutiv hipo- sau anaciditătii gastrice.

Tulburările secreţiei pancreatice pot fi determinate de reducerea masei parenchimului secretor prin atrofie şi scleroză acinocanaliculară. Aceasta poate avea loc în utodigestia glandulară prin activarea anormală a enzimelor în pancreas, urmată de leziuni inflamatorii acute, cu necroză şi hemoragii parenchimatoase (pancreatite acute), sau de leziuni inflamatorii subacute

repetate, care determină distrugerea progresivă a parenchimului exocrin şi înlocuirea lui cu ţesut conjunctiv (pancreatitele cronice).

Insuficienţa sucului pancreatic are impact sever asupra digestiei, care în asemenea cazuri sunt scindate doar parţial de lipaza intestinală. Cea mai mare parte a grăsimilor (60 – 80%) nu se digeră în intestin şi se elimină cu masele fecale - steatoree. Reducer sau lipsa tripsinei în sucul pancreatic tulbură şi digerarea proteinelor, dar într-o măsură mai mică decât digerarea grăsimilor (30 – 40%), ceea ce determină prezenţa în masele fecale a fibrelor musculare nedigerate.

În lipsa amilazei pancreatice devine imposibilă digerarea polizaharidelor (amidonului, glicogenului) cu prezenţa în masele fecale a grăuncioarelor de amidon.

Insuficienţţa sucului pancreatic influienţează consecutiv şi absorbţia intestinală a grăsimilor, protidelor, vitaminelor. Consecinţele finale ale insuficienţei pancreatice exocrine sunt maldigestia, malabsorbţia şi malnutriţia.

Autoliza pancreasului prezintă o inflamaţie necrotică-hemoragică sau edematoasă a glandei. Pancreatita hemoragică prezintă o urgenţă medicală şi necesită tratament intensiv.

Ca factori etiologici pot fi menţionaţi: colelitiaza, stările postoperatorii abdominale, traumatismele abdominale cu sau fără penetrare, ulcer peptic penetrant în pancreas, infecţii (febra tifoidă, scarlatină, meningită), hepatita infecţioasă, tumori cu metastaze în pancreas, obstrucţia canalelor mari cu paraziţi etc.

Veriga principală este ieşirea sucului pancreatic din ductrile pancreatice în parenchimul glandular şi activarea precoce a enzimelor proteolitice şi lipolitice. Pătrunderea sucului pancreatic în parenchimul glandular se produce prin creşterea permeabilităţii acinelor sau prin ruperea canalelor excretoare sublobulare şi prin ischemie şi necroză tisulară.

Leziunea iniţială este localizată la nivelul epiteliului canalicular şi astfel enzimele secretate trec în interstiţiu, provocând inflamaţie - pancreatita edematoasă. Ulterior, enzimele active produc ruptura barierei acinovasculare, inducând astfel necroza celulară hemoragico-pancreatică. Perturbările vasomotorii (vasoplegie, hipotonie arterială sistemică) sunt întreţinute şi amplificate de activarea sistemelor kalikreinogen-kalikreină şi bradikininogen-braidikinină cu instalarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată, care încheie cercul vicios, agravând leziunele ischemico-necrotice. Eliberarea şi activarea tripsinei contribuie la acivarea elastazei, fosfolipazei şi a lipazei. Elastaza scindează fibrina, insulina şi elastina din tunica medie a peretelui vascular, provocând astfel hemoragie. Fosfolipaza A transformă lecitina în izolecitină, care la rândul său determină scindează membranelor celulare.

Procesul de difuziune a sucului pancreatic se diferenciază în 5 etape:

etapa intrapancreatică,
etapa de difuziune tisulară,
trecerea enzimelor în circulaţia sanguină şi limfatică,
etapa toxemiei enzimatice
încetarea acţiunii patologice a enzimelor.

Din spaţiile periacinoase sucul pancreatic are căteva căi de ieşire: canalul excretor, calea hematogenă, limfatică, şi mezourile sau spaţiile lacunare peripancreatice. Calea canaliculară este blocată de stena şi compresia la nivel sub- şi intralobulare, de aceea o parte din enzime se resorb în vasele sanguine şi limfatice. Parţial sucul pancreatic se poate acumula în interiorul pancreasului sub formă de lacuri interacinoase sau bule gelatinoase subcapsulare. Mai apoi, în urma proteolizei, capsula se rupe şi sucul pancreatic se scurge în afara glandei, în cavitatea peritoneală, în sânge. Ajuns în spaţiul retroperitoneal sucul pancreatic provoacă steatonecroză hemoragică a straturilor ţesutului adipos, atacă rinichii şi suprarenalele conduce cu edem congestiv şi necroză hemoragică a acestora. În spaţiul retroperitoneal sucul pancreatic alterează fibrele nervoase, vasele sanguine, ureterele, coborând până în spaţiul Douglas, fosele iliace, mai frecvent cea dreaptă, provocînd dureri similare celor din apendicita acută. Sucul pancreatic poate ataca colonul transversal, provocând edem congestiv şi chiar necroză, congestie hemoragică a ficatului. Astfel tubul digestiv este interesat în întregime.

Din spaţiul retroperitoneal prin hiatusurile diafragmatice sucul pancreatic poate invada toracele mediastinul, provocând pericardită, miocardită, pleurezie hamoragică, microinfarcte ale segmentelor bazale pulmonare.

Un alt factor esenţial în patogenia pancreatitei acute este reprezentat de toxemia enzimatică cu lezarea tuturor ţesuturilor şi viscerelor. La nivelul

creerului se întâlnesc aceleaşi leziuni, caracterizate prin edem, degenerescenţă mielinică, peteşii, focare hemoragice şi malacice, focare de necroză în substanţa albă. Encefalopatia pancreatică în cea mai mare măsură explică tulburările neuropsihice ce însoţesc adesea această afecţiune gravă.

Caracteristic pentru autoliza pancreasului este insuficienţă circulatorie acută - colaps pancreatic, care evoluiează rapid spre starea de şoc, manifestată prin prostraţie sau agitaţie, extremităţi reci, colaps algid, transpiraţii reci şi cleioase, puls filiform, hipotensiune arterială. Şocul este agravat de enzmemie, dezechilibrul hidro-electrolitic, toxemie enzimatică şi hiperexcitabilitatea nervoasă.

Prognosticul este foarte sever - în forma hemoragică letalitatea variază între 3 şi 50% depinzând de terenul preexistent (vârstă, obezitate, diabetul zaharat), instalarea unor complicaţii etc.

35.11. Dereglările secreţiei şi evacuării bilei.

Hipocolia şi acolia.

Bila măreşte tonusul şi peristaltica intestinală, manifestă acţiune bactericidă asupra florei intestinale patogene, şi implicit stopează procesele de fermentaţie şi putrefacţie în intestin. Bila participă la digestia parietală prin instalarea condiţiilor favorabile de fixare a enzimelor pe membranele „marginii în perie" a enterocitelor. Acizii biliari stimulează capacitatăţile absorbtive a epiteliului intestinal.

Hipocolia este micşorarea, iar acolia – lipsa completă a bilei în duoden.

Hipocolia se instalează în caz de tulbuburare a proceselor de formare a bilei în ficat – hepatite infecţioase sau neinfecţioase, ciroză hepatică, dischinezia căilor biliare etc., iar acolia - în caz de stopare a trecerii bilei prin căile biliare (obturarea ductului holedoc cu calculi, helminţi, stenoză cicatrizantă, compresie exterioară de către tumoarea pancreasului etc.).

În insuficienţa sau lipsa de bilă au loc dereglări esenţiale, preponderent a digestiei intraluminale a grăsimilor şi a absorbţiei lor, pierzîndu-se cu masele fecale până la 70-80%. Bila este absolut necesară în activarea lipazei pancreaticee, la întreţinerea mediului alcalin în duoden, asigurând astfel activitatea optimă a celorlalte enzime. În insuficienţa de bilă suferă absorbţia acizilor graşi, proces ce necesită formarea lor în complexe hidrosolubile cu acizii biliari. Respectiv se tulbură absorbţia colesterolului, vitaminelor liposolubile (A, D, E, K,), iar indirect şi a acizilor aminaţi, şi sărurilor de calciu. În plus are loc diminuarea peristaltismului intestinal, activarea florei patogene, a proceselor de fermentaţie şi putrefacţie, acumularea de gaze în intestin, intoxicaţie generală, maldigestie, malabsorbţie, malnutriţie. Diminuarea absorbţiei vitaminei K conduce la sindromul hemoragic. Hipovitaminoza A se manifestă prin uscăciunea tegumentelor şi a mucoaselor. La copii hipocolia poate favoriza dezvoltării rahitului.

35.12. Dereglarea funcţiilor intestinului subţire.

Intestinul subţire deţine multiple şi complexe funcţii fiziologice, printre care cele mai importante sunt procesele de digestie şi absorbţie. Intestinul subţire deţine un rol fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii "în perie" şi cele intraenterocitare, care hidrolizează oligomerii rezultaţi din acţiunea enzimelor pancreatice până la stadiul de monomeri.

Procesele de absorbţie sunt corelate cu cele digestive şi se desfăşoară în cea mai mare parte în intestinul subţire. Chimul care trece prin valva iliocecală practic este lipsit de substanţe energogenetice şi plastice.

Efectuarea optimă a proceselor de digestie şi absorbţie necesită contactul conţinutului intestinal cu sucurile digestive şi propulsia lentă a chimului spre valva ileocecală realizate prin mişcările segmentare, pendulare şi peristaltice.

Motilitatea intestinului subţire se manifestă prin mai multe tipuri de mişcări: segmentare, pendulare, contracţii peristaltice, mişcări ale vilozităţilor intestinale şi modificări de tonus.

Mişcările segmentare sunt contracţii inelare, care împart intestinul în segmente. Seria următoare de inele de contracţie produce divizarea în două jumătăţi a segmentelor delimitate anterior, în timp ce musculatura circulară ce a fost contractată se ralaxează. Mişcările segmentare contribuie la amestecarea conţinutului intestinal şi la facilitarea absorbţiei.

Mişcările pendulare sunt considerate ca fiind efectul contracţiilor izolate ale fibrelor longitudinale, asigurând astfel alunecarea anselor una peste alta, intervenind şi în amestecarea conţinutului intestinal. Aceste mişcări durează 3-7 secunde şi crează în intestin o presiune de 5-15 cm H_2O.

Digestia intraluminală este preponderent asigurată de enzimele pancreatice, componenţii bilei şi factorii specifici intraluminali, deoarece activiatea amilolitică, proteolitică şi lipolitică a secreţiei intestinale provenite

din degradarea celulelor intestinale descuamate în lumen este extrem de slabă. Rolul digestiv al enterocitelor nu se exercită prin secreţiile intestinale, ci *in situ* la nivelul polului apical enterocitar şi al "marginii în perie". Singura enzimă secretată de celulele criptelor Liberchun în lichidul intestinal este enterokinaza, care activizează în lumenul intestinal tripsinogenul transformând-ul în tripsină.

Suprafaţa intestinului subţire, mult amplificată prin prezenţa vilozităţilor şi a criptelor Liberkuhn, este acoperită de enterocite, celule caliciforme, celule Paneth şi celule endocrine aparţinând sistemului APUD. Dispozitivul structural specific de la nivelul polului apical al enterocitelor, alcăuit din microvilozităţi - marginea "în perie", amplifică şi mai mult suprafaţa mucoasei, care ajunge la 200-500 m^2

Glandele intestinale secretă un lichid bogat în enzime - sucul intestinal, având rolul de a finaliza digestia produşilor intermediari rezultaţi prin acţiunea enzimelor gastrice şi pancreatice, până la constituenţi simpli absorbabili de către vilozităţile intestinale. Secreţia intestinală este de aproximativ 3000 ml/24 ore, supuse mai apoi absorbţiei în cea mai mare măsură. Secreţia intestinală are pH de 7,2-7,6, este izoosmotic cu plasma şi conţine Na^+, K^+, Ca^{2+} şi anionii totali în concentraţii constante, similare celor plasmatice. Concentraţia HCO_3^- în jejun este mai mică decât în plasmă, iar în ileon - mai mare. În lichidul intestinal se mai găseşte mucus secretat de către celulele caliciforme, mici cantităţi de proteine plasmatice şi IgA. Majoritatea enzimelor sucului enteric sunt ataşate la "marginea în perie" a celulelor mucoase, unde interacţioneaază cu nuitrienţii. Enterocitele conţin enzime proteolitice, lipolitice, glicolitice. Substanţele proteice descompuse sub acţiunea pepsinei şi tripsinei până la peptide ulterior sunt hidrolizate de aminopeptidazele intestinale, care desprinde din lanţul polipeptidic aminoacidul purtător de grupării aminice libere. Dipeptidazele finiseaza proteoliza prin descompunerea dipeptidelor până la aminoacizi.

În intestin se elaborează şi enzime, care continuă descompunerea nucleoproteinelor. Nucleotidele ajunse în întestin sunt transformate sub influienţa fosfatazei în nucleozide, care la rândul lor sunt descompuse de nucleozidază în baze purinice sau pirimidinice şi pentoze (riboză sau dezoxiriboză).

La « marginea în perie » a celulelor intestinale este localizată lipaza intestinală, care are o mare specificitate pentru monogliceride.

Amilaza intestinală are acţiune similară cu cea salivară şi pancreatică, maltaza – descompune maltoza în două molecule de glucoză, lactaza desface lactoza într-o moleculă de glucoză şi una de galactoză, invertaza (zaharaza) scindează zaharoza într-o moleculă de glucoză şi una de fructoză. Nivelul redus de lactază se asociază cu intoleranţa faţă de lapte.

Stimularea vagului sporeşte secreţia intestinală, în timp ce nervii simpatici o inhibă. În perioada digestiei în duoden se eliberează un factor umoral numit enterocrinină, ce stimulează secreţia intestinală.

Digestia alimentelor ingerate şi absorbţia produşilor simpli rezultaţi din acest proces sunt funcţii fundamentale ale intestinului subţire. Până a ajunge în duoden alimentele suferă modificări chimice reduse; în stomac este doar începută digestia glucidelor şi a proteinelor, aici realizându-se mai ales pregătirea fizică a alimentelor pentru digestia definitivă, care se petrece în intestinul subţire sub acţiunea sucului pancreatic - digestia intralumenală şi a enzimelor situate la nivelul membranei enterocitare - digestia membranară.

Studiile histoenzimologice ale mucoasei intestinale şi ale microvilozităţilor au evidenţiat prezenţa unor complexe enzimatice deosebit de active, care pot degrada constituenţii alimentari până la produşi simpli absorbanţi. Aceste enzime, localizate în special la nivelul polului apical al glicocalixului şi a "marginii în perie" a enterocitelor din cele 2/3 superioare ale vilozităţilor, sunt sintetizate de către enterocite şi fac parte integrantă din membrana lor. Unele substanţe alimentare, digerate parţial în lumen sub acţiunea enzimelor pancreatice, sunt hidrolizate în continuare de către enzimele de la nivelul apexului enterocitar, în timp ce alte substanţe sunt preluate aproape nedigerate, digestia cărora se realizează completamente de către enzimele de la nivelul "marginii în perie" şi al glicocalixului.

Produşii rezultaţi din acţiunea diverselor hidrolaze digestive mai apoi sunt supuşi absorbţiei aproape în totalitate în intestinul subţire printr-o membrană complexă, constituită din următoarele straturi: stratul neagitat de lichide, glicocalixul, care acoperă microvilii, membrana enterocitară, citoplasma, membranele laterale şi/sau bazale enterocitare, lichidele intercelulare, membrana bazală a capilarului vascular sanguin sau limfatic.

Stratul neagitat de apă având la om grosimea de cca 1 mm, acoperă suprafaţa luminală enterocitară şi reprezintă o barieră pentru difuziunea unor substanţe dizolvate şi a particulelor.

Glicocalixul este constituit dintr-o împâslire de filamente glicoproteice, care se aşterne pe faţa externă a membranei apicale între şi deasupra microvilozităţilor. Glicocalixul se comportă ca un filtru, în care continuă procesele de digestie a nutrienţilor intraluminali, care difuzionează lent spre membrana enterocitară împreună cu hidrolazele intraluminale.

Transportul intracelular prin membrana enterocitară apicală al lichidelor şi substanţelor dizolvate se efectueaază prin mai multe mecanisme fizico-chimice : difuziunea pasivă, difuziunea facilitată, transportul activ.

Malsecreţia intestinală este provocată de dereglări nervoase centrale şi intramurale, în procese inflamatorii (în duodenite, enterite, colite), în ulcerul peptic duodenal.

Malsecreţia intestinală se poate asocia cu dereglări motorii, maldigestie şi malabsorbţie intestinală manifestate prin steatoree, creatoree, malnutriţie, hipo- şi avitaminoze

Maldigestia intestinală reprezintă tulburarea digestiei intralumenale şi/sau parietale, prezentând astfel o componentă a sindromului de malabsorbţie.

În alimentaţie obişnuită glucidele sunt reprezentate predominant de polizaharide (amidon şi glicogen – cca 50-60%), dizaharide (zaharoza şi lactoza - 30%), monozaharide (hexoze- glucoza, fructoza, şi pentoze- riboza, ribuloză, xiloză - restul).

Digestia amidonului începe în cavitatea bucală, continuă în intestinul subţire şi se desăvârşeşte în echipamentul enzimatic al marginii în perie care hidroliziază oligomerii rezultaţi.

Enzimele amilolitice sunt amilaza salivară şi amilaza pancreatică. Amilaza salivară iniţiază hidroliza amidonului în cavitatea bucală continuându-şi acţiunea şi în lumenul gastric fiind, protejată de acţiunea pH-ului acid de însuşi amidonul ingerat. Valoarea amilazei salivare în digestia amidonului este mare la nou-născuţi, deoarece la ei secreţia amilazei pancreatice este mult redusă, şi la pacienţii cu pancreatită cronică în legătură cu diminuarea debitului amilazei pancreatice. La maturi amilaza salivară deţine un rol de pregătire preliminară a amidonului pentru etapele următoare ale digestiei.

Amilaza pancreatică, enzimă cu activitate hidrolitică maximă în digestia macromoleculelor glucidice, acţionează asupra legăturilor interioare ale amidonului şi glicogenului, eliberând amiloza şi amilopectina. În continuare, amilaza hidrolizează amiloza în maltoză şi maltotrioză, şi amilopectina în maltoză şi maltotrioză, care se absorb cu un cotransport sodiu – glucoză situat pe marginea în perie a enterociutului. Astfel se realizează o concentrare a glucozei în enterocit.

Unitatea de cotransport a glucozei sau galactozei este cuplată cu dizaharidazele, astfel încât glucoza şi galactoza eliberate din dizaharide se absorb imediat prin membrana bazolaterală, proces independent de osmolaritatea în lumen. Fructoza se absoarbe prin difuzie faciliată printr-un canal specific, negăsindu-se nici odată în competiţie cu glucoza şi galactoza.

Glucoza, galactoza şi fructoza captate în enterocit sunt eliberate în capilarele sistemului portal.

Digestia şi absorbţia proteinelor se efectuează prin digestia luminală, care începe în stomac sub acţiunea pepsinei, care acţionează la nivelul legăturilor peptidice între aminoacizii aromatici. Valoarea digestiei gastrice este neânsemnată, eliberând maximum 15% din aminoacizii ingeraţi. Prin aceasta se lămureşte faptul, că persoanele cu aclorhidrie sau rezecţie gastrică nu suferă de maldigestie proteică.

Digestia intestinală a proteinelor are loc sub acţiunea proteazelor pancreatice în câteva etape bine delimitate: secreşia pancreasului exocrin, digestia intraluminală a proteinelor, care rezultă 30% aminoacizi şi 70% oligopeptide compuse din 2-6 aminoacizi, digestia membranară la nivelul "marginii în perie" a dipeptidelor, tripeptidelor şi oligopeptide rezultate din digestia intraluminală.

Absorbţia aminoacizilor în enterocit se face prin membrana apicală prin difuziune simplă, difuziune facilitată şi prin mecanismul mediat prin „cărăuşi", de regulă Na^+. Transportorii cuplaţi cu Na^+ sunt în număr de cinci şi sunt foarte specializaţi pentru aminoacizii neutri, bazici şi acizi.

Absorbţia di- şi tripeptidelor se face printr-un transport specializat, prin cuplarea cu transportul H^+. Aminoacizii, di- şi tripeptidele asigură necesităţile plastice ale enterocitului.

Di- şi tripeptidele captate în enterocit sunt supuse hidrolizei în spaţiul citosolic, în care există o tripeptidază şi două dipeptidaze. Tripeptidaza scindează dipeptidul într-un aminoacid şi un dipeptid, iar aminodipeptidaza hidrolizează dipeptidele eliberând doi aminoacizi. Hidroliza enterocitară a di- şi tripeptidelor desăvârşeşte digestia proteinelor, transformându-le în aminoacizi.

O parte din peptide evită digestiea de către peptidazele citozolice şi nimeresc în circulaţia portală ca peptide intacte. Ficatul şi muşchii scheletici le hidrolizează prin peptid-hidrolazele ce se află în membrana lor celulară, dar nu au sistem de transport intracelular. Aminoacizii sunt apoi elibiraţi în circulaţia sistemică.

Aminoacizii absorbiţi în enterocit şi cei proveniţi din hidroliza intraenterocitară a di- şi tripeptidelor pot fi eliberaţi în afara enterocitului şi prin capilarele din corionul mucoasei intestinale ajung în circulaţia portală, sau pot fi utilizaţi în sinteza de proteine şi ca sursă de energie pentru enterocit, care posedă astfel de capacităţi.

În perioada digestivă aceste necesităţi se satisfac din aminoacizi absorbiţi. În perioadele interdigestive enterocitul captează din sângele capilar aminoacizii necesari, care au transportori specifici aflaţi în membrana laterobazală în cuplu cu Na^+.

Principala sursă de energie pentru enterocit este glutamina captată de enterocit în cantităţi mari. Glutamina constituie aminoacidul de bază folosit ca sursă de energie de toate ţesuturile cu capacitate de proliferare rapidă, cum ar fi enterocitele şi limfocitele. În perioadele interdigestive glutamina este captată pe membrana bazolaterală de un transportor de N cuplat cu Na^+.

Digestia lipidelor are anumite particularităţi. Scindarea molelculelor hidrofobe de lipide necesetă transformări fizico-chimice anterior atacului enzimatic: emusionarea – transformarea lipidelor în picături foarte mici cu o suprafaţa totală extrem de mare, ceea ce accelerează scindareas şi micelizarea – formarea de agregate cu substanţele amfipatice (acizii biliari) cu suprafaţa externă hidrofilă, care se amestecă uşor cu apa.

În cavitatea bucală lipidele se află în faza uleioasă în formă de picături mari nonemulsionate. În procesul masticaţiei şi amesticul cu salivă are loc emulsionarea parţială a picăturilor de grăsime. Picătura de grăsime emulsionată are la interfaţa cu mediul apos un strat monolamelar de lecitină şi colesterol cu trigliceridele în interiorul veziculei. Trigliceridele sunt atacate de către lipaza lingual secretată de glandele seroase. Lipaza lingual, spre deosebire de lipaza pancreatică, este activă şi în mediul acid continuându-şi acţiunea sa lipolitică şi după ce bolul alimentar ajunge în stomac. Lipaza lingual hidrolizează trigliceridele cu lanţ mediu, transformându-le în digliceride şi acizi graşi, care intră în componenţa picăturilor emulsionate. La nou-născuţi în primul an de viaţă, la care lipaza pancreatică practic este inactivă, lipaza lingual digeră 40-50% din grăsimele ingerate. Valoarea funcţională a lipazei linguale la adult este minimă, ea poate chiar şi să lipsească fără consecinţe maldigestive.

În stomac trigliceridele sunt scindate sub acţiunea lipazei gastrice secretată de către celulele fundice principale. În rezultat trigliceridele se hidrolizează eliberând din fiecare moleculă de trigliceridă o moleculă de acid gras neionizat şi o moleculă de diglicerid, care vor intra în structura picăturei de grăsime. Valoarea funcţională a digestiei lipidelor în stomac la adulţi este neînsemnată, în timp ce la nou-născuţi este destul de mare.

În duoden digestia lipidelor este efectuată de acizii biliari şi enzimele lipolitice pancreatice.

Absorbţia lipidelor prin mucoasa intestinală are loc în trei etape: captarea produşilor de digestie lipidică din lumen de către membrana apicală a enterocitelor şi pătrunderea lor în interiorul enterocitelor;

resinteza trigliceridelor, asamblarea lipoproteinelor şi livrarea lor în circulaţie. Micelele complexe formate din acizi biliari, lecitina, colesterol, acizi graşi, lisolecitina şi monogliceride penetrează membran apicală a enterocitului, iar acizii graşi liberi sunt captaţi de membrana apicală a enterocitului.

Captarea propriu-zisă se face pentru acizii graşi cu lanţ lung cu ajutorul unor receptori – proteine din membrana microvilară.

Maldigestia dizaharidelor.

Maldigestia lactozei este cea mai frecventă şi se întâlneşte sub două forme - congenitală şi dobândită.

Dereglarea congenială a sintezei de lactază se manifestă imediat după naştere, la câteva ore după alăptare, prin diaree. Diarea persistentă conduce la deshidratare, tulburări hidroelectrolitice, pierderea în greutate. În altă formă transmisă autosomal dominant activitatea lactazei diminuează începând de la 5 ani la populaţia de culoare, iar la europeni - adolescenţi şi adulţi,.

Toate afecţiunele mucoasei intestinale, fie prin leziuni enterocitare sau reducerea suprafeţei de absorbţie sunt însoţite de maldigestia dizaharidazelor. Gastroenteritele infecţioase acute se manifestă prin malabsorbţia dizaharidelor şi diaree, care începe la 1-2 ore după consumul de alimente bogate în lactoză.

Maldigestia amidonului se întâlneşte în predominarea în alimene a amidonului cu digestibilitate redusă. Din amidonul ingerat 2-20% nu este scindat chiar şi în condiţiile unei secreţii normale de amilază salivară şi pancreatică. Puţin se supune digestiei amidonul din fasolea uscată (21%), cartofi (8,5%), pâine albă (7,3%), porumb (6,6%), pe când amidonul din orez se supune digestiei şi absorbţiei la 99%.

Deficienţa izolată de amilază pancreatică este o formă congenitală. Ea trebuie deosebită de întârzierea sintezei amilazei pancreatice în primul an de viaţă. Criteriile de diagnostic al deficitului de amilază pancreatică este concetraţie scăzută de amilază în sucul duodenal la adulţi.

Maldigestia dizaharidelor are drept consecinţă acumularea şi creşterea concentraţiei lor în lumenul intestinului subţire, ceea ce duce la creşterea osmolarităţii conţinutului intestinal şi extravazarea lichidului intravascular în lumen. Astfel în lumenul intestinal se acumulează un conţinut bogat de dizaharide nedigerate şi o cantitate mare de apă şi electroliţi. Concentraţia. de Na^+ este de 100mEq/l, iar cea de Cl^- ajunge la 80 mEq/l. Astfel o cantitate mare de lichide va trece prin valva ileocecală şi va ajunge în colon. Capacitatea absorptivă a colonului este limitată ceea ce şi serveşte ca cauză a apariţiei sindromului diareic.

Maldigestia *congenitală* a proteinelor este consecinţă a insuficienţei enzimelor proteolitice pancreatice. Absenţa izolată de enzime proteolitice se tulbură digestia intraluminală a proteinelor, care se manifestă prin subdezvoltarea fizică, hipoproteinemie, edeme şi anemie.

Maldigestia *dobândită* a proteinelor prin deficienţa enzimelor proteolitice pancreatice se întâlneşte în pancreatita cronică. Se manifestă din momentul în care debitul de enzime scade sub 10-15%. Insuficienţa de proteaze pancreatice se poate produce şi prin lipsa de stimuli hormonali - insuficienţa de secretină şi pancreozimină instalată în leziunile enterale, procese inflamatorii şi în enteropatia glutenică. Cauză a maldigestiei proteice poate fi inactivarea intraluminală a enzimelor proteolitice de conţinutul gastic acid (sindromul Zollinger – Ellison), enterite cu diminuarea proteazelor din „marginea în perie", în sindromul de "intestin scurt", în deficitul peptidazelor enterocitare citoplasmatice.

Maldigestia lipidelor poate fi cauzată de numeroşi factori:

insuficienţa secreţiei şi circulaţiei acizilor biliari (tulburarea ciclului enterohepatic);

- pierderea excesivă din intestin a acizilor biliari care depăşeşte capacitatea sintetică a hepatocitelor, inactivarea fizică şi chimică a acizilor biliari (de ex., în condiţii acide), transformarea lor în derivaţi nonabsorbabili şi pierderea excesivă a lor, tranzitul intestinal accelerat micşorează absorbţia lor;

- insuficienţa pancreatică exocrină cu insuficienţa enzimelor lipolitice (lipsa pancreoziminei şi secretinei;

insuficienţa de enterochinază şi imposibilitatea activării proenzimelor lipolitice

litiază pancreatică, tumoarea canalului Wirsung sau a capului pancreasului şi blocul scurgerii sucului pancreatic în duoden.

Malabsorbţia intestinală (sindromul de malabsorbţie, SM) reprezintă totalitatea dereglărilor digestiei intraluminale şi parietale, captării şi transportului enterocitar şi livrării în circulaţia sanguină sau limfatică a unuia sau mai multor produse rezultate din digestia intestinală a nutrienţilor, mineralelor şi vitaminelor. Poate fi:

a) primară (congenirtală) - se manifestă în copilărie; b) secundară (dobândită) - consecinţă a afecţiunelor intestinale, pancreatice, hepatice şi altor organe. De menţionat, că malabsorbţia poate fi atât "pură", cât şi consecutivă maldigestiei, fără dereglări propriu-zise ale absorbţiei.

Dereglarea izolată a absorbţiei se întâlneşte în enteropatie ischemică, infarct intestinal, enterite acute şi cronice, atrofia mucoasei intestinale şi micşorarea suprafeţei absorbtive, boala Kron cu afectarea duodenului sau jejunului, rezecţie intestinală (sindrom de ansă scurtă), tulburări motorii intestinale ce micşorează timpul de contact a chimului alimentar cu mucoasa absorbtivă, obstrucţia căilor limfatice intestinale.

Malabsorbţia poate fi selectivă (pentru un nutrient) sau totală.

Malabsorbţia monozaharidelor de regulă este de origine congenitală. Pe lângă malabsorbţia celor trei monoze (glucoza, galactoza, fructoza), poate fi întâlnită şi malabsorbţia sorbitolului.

Malabsorbţia glucozei şi galactozei este de origine congenitală, transmisă autosomal recesiv şi constă în anomalia sau lipsa sistemului de cotransport corelat glucoză-galactoză-sodiu. Din punct de vedere histopatologic mucoasa intestinală este normală, activitatea dizaharidazelor din "marginea în perie" este normală, absorbţia fructozei lafel nu este afectată. Nou-născutul cu atare patologie prezintă diaree severă în prima săptămână de viaţă şi tulburări hidroelectrolitice. Ameliorarea se produce imediat după ce este scos laptele din dietă cu introducerea unui regim alimentar pe bază de fructoză, fără glucoză şi galactoză.

Malabsorbţia fructozei, care rezultată din digestia zaharozei sau este ingerată în formă liberă cu fructele, conduce la acumularea acesteia în intestin, creşterea osmolarităţii conţinutului intestinal, reţinerea lichidului manifestate prin diaree osmotică, intensificarea proceselor de fermentare în prezenţa microflorei manifestate prin balonări intestinale.

Malabsorbţia aminoacizilor de obicei nu provoacă denutriţie, deoarece absorbţia şi hidroliza di- şi tripeptidelor în enterocite aprovizionează organismul cu cantitatea necesră de aminoacizi.

Malabsorbţia selectivă de aminoacizi (blocarea absorbţiei alaninei, serinei, asparaginei, glutaminei, valinei, leucinei, isoleucinei, phenil-alaninei, tirosinăei, histidinei, citrulinei) se manifestă prin semne generale, nespecifice - aminoacidurie marcată, lezuini cutanate asemănătore pelagrei, encefalopatie în legatură cu absorbţia produşilor toxici formaţi prin digestie microbiană a aminoacizilor neabsorbiţi. Malabsorbţia fiecărui aminoacid are şi manifestări spwecifice. Astfel malabsorbţia triptofanului se caracterizează prin întârzierea în

creştere, colorare în albastru a scutecelor, hipercalciemie, malabsorbţia metioninei - prin convulsii, malabsorbţia cisteinei, lisinei, argininei şi ornitinei - prin cistinurie şi nefrolitiază.

Malabsorbţia lipidelor prezintă dereglarea transportului produşilor de lipoliză de pe membrana apicală a enterocitului spre reticulul endoplasmatic neted, unde are loc resinteza trigliceridelor, a lecitinei şi esterificarea colesterolulu şi pot fi oprite sau diminuate în lipsa transportorilor proteici, ceea ce tulbură procesul de asamblare a lipoproteinelor. Steatorea marcată, tulburările livrării lipidelor în circulaţia limfatică, polihipovitaminoze, osteoporoza şi osteomalacea, anemia megaloblastică şi fierodeficitară, modificări distrofice a tegumentelor şi unghiilor, edeme hipooncotice, atrofia musculară şi insuficienţă poliglandulară. reprezintă manifestările comune ale acestei patologii.

Sindromul maldigestie şi malabsorbţie intestinală – SMMI.

SMMI rreprezintă expresia complexă a dereglărilor funcţionale intestinale, consecinţă a interdependenţei diverselor funcţii şi procese digestive.

SMMI survine la tulburarea în parte sau concomitentă a digestiei cavitare intestinale, digestiei parietale şi absorbţiei substanţelor nutritive la nivelul peretelui intestinal.

1. Tulburarea digestiei cavitare intestinale survine în următoarele situaţii: a)consecutiv modificărilor funcţiilor motorii şi secretorii ale stomacului, ce nu permite o pregătire corespunzătoare a chimului gastric şi nu asigură condiţii duodeno-jejunale de sterilitate relativă. Asemenea circumstanţe se întâlnesc în stomacul operat (în deosebi rezecţii cu anastomoze gastro-jejunale), gastrite atrofice, atrofie gastrică, sindromul Zolliger-Ellison, tumori gastrice; b) în insuficienţa enzimatică pancreatică cu dereglări în digestia lipidelor, proteinelor, glucidelor; c) la reducerea pool-ului general de acizi biliari, care duce la tulburarea proce sului de micelizare a grăsimilor. Această situaţie poate fi întâlnită în colestază intra- sau extrahepatică (obstacol mecanic), ciroze hepatice (deficit de sinteză a acizilor biliari), afecţiuni ale ileului terminal, unde în normă se absorb acizii biliari, rezecţia ileonului–sindromul de intestin scurt cu malabsorbţia acizilor biliari, disbioza intestinală, care provoacă deconjugarea şi hidroliza sărurilor biliare până la compuşi, care nu se supun absorbiţiei.

2. Tulburarea funcţiilor de digestie parietală care survine în următoarele cazuri: a) în afecţiunile mucoasei intestinale care limitează parţial sau global procesele digestive (enteropatii bacteriene, alergice, parazitare, medicamentoase (antibiotice, etanolice etc), asociate de obicei cu leziuni pancreatice şi hepatice; b) în enzimopatiile ereditare cu maldigestie şi malabsorbţie globală sau selectivă de hidrocarburi, aminoacizi, grăsimi, vitamine, electroliţi şi minerale; c) malformaţii anatomice; d) trtanzit intestinal accelerat.

3. Dereglarea absorbţiei intestinale şi transportului normal al substanţelor absorbite în circulaţia limfatică şi venoasă se întâlneşte: a) în afecţiuni intestinale şi extraintestinale (boala Crohn, limfoame, cancer, polipi, enteropatia alergică, jejunoileitele ulcerative sau erozive, sprue, sindromul de ansă oarbă, enterita medicamentoasă.

35.13. Dereglările motilităţii intestinului subţire

Slăbirea peristaltismului intestinal este un fenomen frecvent în cursul turburărilor funcţionale ale intestinului. Aceasta apare în legătură cu lipsa sau acţiunea insuficientă a factorilor mecanici şi chimici, care întreţin peristaltismul normal. Slăbirea peristaltismului apare în urma tulburărilor neurogene, de ex., în cazul scăderii excitabilităţii aparatului receptor al intestinului, percum şi în procesele inflamatorii (mai ales cu caracter cronic).

Atonia intestinală se manifestă clinic prin reţinerea tranzitului intestinal–chimostază, intensificarea absorbţiei intestinale cu formarea unui conţinut intestinal semiuscat, care la un tranzit foarte redus poate provoca ocluzii (ileus).

Ocluziile intestinale sunt provocate de afectarea primară a motilităţii intestinale, obturarea lumenului intestinal, dereglări ale macro- şi microcirculaţiei intestinale, tulburarea secreţiei şi absorbţiei intestinale cu acumulare de lichide şi gaze în lumenul ansei intestinale ocluzionate, blocul chirurgical, tumoral sau cu cicatrice. Aceste cauze provoacă distensia intestinală cu acumulări intraluminale de gaze, fluido-ionice, bilanţ hidroelectrolitic negativ cu hipoosmie extracelulară, tulburări acido-bazice, creşterea presiunii mecanice intraluminale, sechestrări lichidiene extravasculare. Din efectele generale fac parte hipovolemia policetimică, hemoconcentraţia, deshidratare, toxemia, şoc toxico-septic.

Creşterea presiunei intraluminale până la valori peste 20-40 cm col. de apă (normal 2-4 cm apă), provoacă compresia patului vascular arteriolo-capilaro-venular cu dereglări microcirculatorii şi ishcemice în peretele intestinal, care agravează cu mult consecinţele ocluziei.

Durerea este un alt element fiziopatologic ce antrenează o serie de fenomene, care în final comtribuie la apriţia şocului. Sindromul dureros este continuu, violent şi deosebit de pronunţat în caz de strangulare şi infarct enteromezenteric, manifestat prin abdomen acut.

Intensificarea peristaltismului se produce în urma diferitelor procese inflamatorii din mucoasa intestinală, precum şi în urma excitaţiilor mecanice sau chimice, provocate de alimentele grosiere, incoplect digerate, de produsele de dezintegrare, de substanţe toxice. Deseori tulburările motorii apar în urma perturbării funcţiei sistemului nervos şi a sistemului endocrin. Astfel intensificarea peristaltismului se constată în cazul unor emoţii puternice, sentimente de groază. Undele de contracţii apar pilorului şi a duodenului şi se propagă spre intestinul gros.

Intensificarea peristaltismului accelerază deplasarea conţinutului intestinal pe traseul intestinului subţire, reduce digestia şi resorbţia, accelerează evacuarea himusului în intestinul gros, unde se crează hiperosmolaritate cu filtraţia abundentă a lichidului intravacsular şi în sumă survine diareea. Diareea este provoctă direct prin intensificarea peristaltismului intestinului gros de excitanţii proveniţi din himusul nedigerat. Prezenţa nutrienţilor în conţinutul intestinului gros intensifică procesele de fermentaţie şi de putreficaţie, iar produsele acestora (indolul, scatolul, fenolul, amoniacul, metanul, hidrogenul sulfurat) la rând cu agenţii infecţioşi şi toxinele bacteriene produc intoxicaţie gastro-intestinală.

35.14. Dereglreae funcţiilor intestinului gros

Slăbirea peristaltismului intestinal, indiferent de caracterul ei, duce la constipaţii *atone* ca urmare a relaxării musculaturii intestinale. Din consecinţele hipotoniei intestinului gros fac parte constipaţia şi meteorismul, autointoxicaţia intestinală.

Meteorismul este acumularea excesivă de gaze în intestin cu balonarea lui. În normă o parte din gaze pătrund în intestin împreună cu alimentele ingerate, o altă parte difundează din sânge şi parţial se formează în rezultatul proceselor de fermentaţie şi activitate vitală a microflorei intestinale – cca 500cm^3 în timp de 24 ore.

Meteorismul se instalează în caz de slăbire a peristaltismului intestinal, intensificare a proceselor de fermentaţie şi putrefacţie cu acumulare de gaze (metan, hidrogen sulfurat, amoniac etc.). Gazele acumulate în intestin reprezintă o masă spumoasă, constituită dintr-o mulţime de vezicule mici înconjurate de mucus vâscos. Această spumă acoperă cu un strat subţire mucoasa intestinală, afectând digestia parietălă, micşorând activitatea enzimelr digestive, diminuând procesul de absorbţie intestinală, inclusiv şi a apei.

Din punct de vedere etiopatogenetic meteorismul poate fi alimentar, disbiotic, mecanic, dinamic, circulator, psihogen, de altitudine.

Meteorismul alimentar se dezvoltă în cazul ingerarării produselor, digestia cărora se petrece cu eliberarea excesivă de gaze (celuloză, pectină, hemiceluloză), băuturile carbogazoase, produsele ce intensifică procesele de fermentare intestinală (carne de oaie, pâinea neagră), aerofagia.

Meteorismul digestiv prezintă consecinţa dereglărilor proceselor digestive - maldigestia şi malabsorbţia cu acumularea produselor incomplet digerate, care fiind supuse acţiunii microflorei intestinale formează în exces gaze.

Meteorismul disbiotic este consecinţă a modificărilor în componenţa microflorei colonice (disbacterioza). Excesul microflorei în intestinul subţire intensifică degradarea produselor în etajele proximale ale tractului intestinal cu eliberarea excesivă de gaze.

Meteorismul mecanic prezintă reţinerea eliminării gazelor intestinale de aderenţe, stenoze, tumori.

Meteorismul circulator are ca cauză tulburările circulatorii locale sau generale - colitele ischemice, staza venoasă în marea circulaţie, hipertenzia portală. În rezultat se dereglează funcţia motorie şi evacuatorie a intestinului, se dezvoltă disbioză intestinală.

Meteorismul de altitudine se manifestă în condiţii cu presiune atmosferică scăzută- ridicarea la înălţime. În condiţii de hipobarie gazele din cavităţile corporale închse, şi îndeosebi cele intestinale se dilată contribuind astfel la creşterea presiunii parţiale a lor. Se instalează meteorism intestinal, balonare abdominaluă cu ridicarea diafragmei ce provoacă dispnee. Devierea diafragmei excită nervul diafragmal, provocând senzaţii neplăcute în regiunea cordului, tulburări reflectorii a ritmului cardiac.

Meteorism dinamic apare în hipotonie şi hipokinezie intestinală manifestată prin tranzit intestinal redus, intensificare a proceselor de

fermentaţie, degajare şi acumularea excesivă de gaze în intestin. Poate fi întâlnit în pareze intestinale postoperatorii, intoxicaţii, cu săruri a metalelor grele, peritonită, vagotomie, sindromul intestinului iritat asociat cu dereglări motorii şi de coordonare a diferitor sectoare intestinale.

Autointoxicaţia gastro-intestinală

În intestine predomină flora anaerobă (Bacterio idis şi Bifidobacterium) şi anaerobi facultativi. Colibacilii, bacteriile acido-lactice, streptococii constituie cca 10% din microfloră intestinală. La rând cu activitatea simbiotică flora intestinală întreţine procesele de fermentaţie şi putrefacţie asociate cu eliberarea de substanţe toxice. Acizii aminaţi se transformă în produşi toxici – hidrogen sulfurat, scatol, indol, crezol, fenol etc. Decarboxilarea aminoacizilor formează în exces amine biogene: histamină, cadaverină, putrescină. Produsele toxice parţial sunt neutralizate în peretele intestinal de către aminooxidaze, marea majoritate a lor se elimină cu masele fecale, iar restul fiind absorbite în sânge se supun proceselor de detoxificare în ficat sau se elimină cu urina.

Intoxicaţia cu produsele toxice intestinale (autointoxicaţia intestinală) apare în legătură cu intensificarea proceselor de fermentaţie şi putrefacţie şi suprasolicitarea funcţiei de detoxicare a ficatului (consumul excesiv de alimente proteice), reţinerea îndelungată a maselor fecale în intestin(constipaţii, ileus), insuficienţa funcţiei de detoxicare a ficatului sau incapacitatea rinichilor de a excreta substanţele toxice. În consecinţă are loc autointoxicarea generală a organismului.

Autointoxicaţia intestinală se manifestă prin cefalee, pofta de mâncare scăzută, anemia hipotonie arterială, micşorarea rezervelor de glicogen în ficat şi hipoglicemie, slăbiciune musculară, modificările distrofice în miocard, diminuarea forţei de contracţie a cordului, iar în cazuri severe poate surveni coma cu sfârşit letal.

Hipertonusul intestinului gros. Constipaţia spastică.

Constipaţiile spastice apar în urma spasmului îndelungat al muşchilor circulari ai peretelui intestinal, ceea ce crează un obstacol în calea tranzitului conţinutului intestinal. Poate surveni în intoxicaţii cu săruri de plumb, miercur, unele medicamente (preparate ce conţin fier, calciu, gangliblocatori etc.). Constipaţiile spastice pot apărea la acţiunea unor factori psihogeni (supraîncordare psihică, depresia ş.a.).

În intestin se intensifică absorbţia apei, creşte consistenţa maselor fecale. Sporeşte activitatea vitală a microflorei patogene, se intensifică procesele de fermentaţie şi putrefacţie ce contribuie la acumularea excesivă a produşilor toxici, care provoacă autintoxicaţie intestinală.

36.FIZIOPATOLOGIA FICATULUI

36.1. Insuficienţa hepatică
36.1.1. Etiologia insuficienţei hepatice.
36.1.2. Clasificarea insuficienţei hepatice
36.1.3. Patogenia insuficienţei hepatice
36.1.4. Studiul experimental al insuficienţei hepatice
36.1.5. Tulburările funcţiilor metabolice în insuficienţa hepatică
36.2. Tulburările biliogenezei şi biliosecreţiei
36.3. Colestaza
36.4. Colemia
36.5. Acolia
36.6. Icterele şi hiperbilirubinemiile
36.7. Litiaza biliară
36.8. Dereglarea funcţiei antitoxice a ficatului
36.9. Coma hepatică

Ficatul reprezintă un important organ glandular al tubului digestiv cu structură şi funcţii foarte complexe. Prin complexitatea de funcţii pe care le efectuează acest viscer, pe dreptate, este denumit şi „laboratorul central al organismului", ocupând un loc indispensabil în menţinerea homeostaziei metabolice a organismului.

Substanţele nutritive, ingerate cu hrana în tracul digestiv sunt supuse proceselor de scindare şi absorbţie, iar în ficat - supuse proceselor metabolice intermediare cu prelucrarea definitivă a proteinelor, glucidelor, lipideor şi a altor nutrienţi necesari organismului. Majoritatea proceselor biochimice desfăşurate în ficat sunt orientate spre menţinerea constanţei mediului intern al

organismului. Ficatul este dotat cu multiple funcţii. Convenţional aceste funcţii pot fi clasificate în câteva grupe.

Funcţiile digestive. Prin intermediul sărurilor acizilor biliari, sintetizaţi în ficat şi eliminaţi împreună cu bila în intestinul subţire se produce activarea lipazei, emulsionarea, scindarea şi absorbţia lipidelor şi vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Rezultă că ficatul este un organ cu funcţii indispensabile în realizarea digestiei.

Funcţiile metabolice. În ficat are loc sinteza proteinelor penru export şi celor specifice (enzimelor, factorilor principali ai procesului de coagulare şi fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor graşi şi formarea de corpi cetonici, sinteza ureei şi creatinei. În ficat are loc metabolismul electrolitic, hidric, hormonilor, acizilor şi pigmenţilor biliari, vitaminelor etc. Prin urmare, ficatul este organul cu funcţii destinate menţinerii constanţei mediului intern.

Funcţiile excretorii. Ficatul secretă bila, iar împrună cu bila pătrund în intestinul subţire componentele acesteia: vitaminele liposolubile, colesterolul, fosfataza alcalină, acizii biliari, necesari în digestia intestinală. Totodată cu bila se excretă şi unii metaboliţi, de ex., bilirubina conjugată. Deci, ficatul este un organ secretor şi excretor.

Funcţiile de depozit. În ficat este depozitată plasma şi elementele figurate ale sângelui, vitaminele liposolibile (A,D,E,K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale de ex, ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc., ceea ce denotă că ficatul îndeplineşte şi finţia de deposit.

Funcţia antitoxică. Ficatul efectuează biotransformarea substanţelor xenobiotice şi detoxificarea diferiţilor metaboliţi toxici, formaţi pe parcursul proceselor metabolice. Funcţia antitoxică este denumită şi funcţie de dezintoxicare, de neutralizare, de apărare, de barieră a ficatului. Prin urmare ficatul este organul de protecţie chimică a organismului. În perioada embrionară ficatul este şi organul hematopoietic al fătului.

Noţiuni terminologice. În condiţii patologice, sub acţiunea factorilor nocivi (chimici, mecanici, infecţioşi, metaboliţi toxici etc.) funcţile ficatului pot fi dereglate. Dacă în afecţiunea ficatului predomină procesul inflamator, atunci entitatea este denumită *hepatită.* În cazul în care predomină procesul distrofic, entitatea poartă denumirea de *distrofie hepatică* (*hepatoză – termen învechit)*.

În dependenţă de faptul care ţesut este lezat preponderent (parenchimatos, sau conjunctiv), respectiv, deosebim *hepatite şi hepatoze parenchimatoase* şi *hepatite şi hepatoze interstiţiale.*

Hipoxia persistentă în ficat conduce la substituirea celulelor hepatice cu ţesut conjunctiv instalându-se *scleroza* şi *ciroza hepatică* .

În sfârşit, alterarea în ficat poate fi extinsă şi însoţită de multiple schimbări structurale şi tulburări funcţionale. În asemenea condiţii ficatul nu-şi îndeplineşte funcţiile sale; se instalează sindromul complex denumit *insuficienţa hepatică.*

36.1. Insuficienţa hepatică

Insuficienţa hepatică reprezintă perturbarea uneia sau a mai multor funcţii ale ficatului apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor; stare patologică caracterizată prin necorespunderea posibilităţilor de funcţionare a ficatului faţă de cerinţele organelor şi sistemelor organismului.

36.1.1. Etiologia insuficienţei hepatice.

Factorii etiologici care pot conduce la apariţia insuficienţei hepatice sunt de diferită origine:

a) infecţioasă - viruşii şi bacteriile (pneumocicii, streptococii, spirochetele) care provoacă leziuni ale ficatului (de ex., hepatita infecţioasă);

b)toxică – acţiunea hepatotoxică a diferitelor *substanţe chimice neorganice* (de ex., a fosforului, mercurului, benzolului, plumbului etc.), a *substanţelor chimice organice* (de ex., a dirivaţilor alcanilor halogeni şi a compuşilor aromatici, a alcoolului etc;

c) toxico-alergică – acţiunea hepatotoxică a diferitelor substanţe medicamentoase. De menţionat că un număr foarte mic de medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă acţiune hepatotropă directă asupra hepatocitelor, alte preparate medicamentoase nu posedă acţiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat prinr-un mecanism toxico-alergic, (de ex., acţiunea sulfanilamidelor, barbituratelor, antibioticelor, ftorotanului, alfa-metildofa etc.);

d) autoimună – de ex., hepata autoimună ăpărută în urma introducerii parenterale a seruriior, vaccinei; uneori hipersensibilizarea organismului faţă de

unele medicamente sau faţă de unele produse alimentare creează condiţii de leziuni celulare ale ţesutului hepatic prin mecanismul imun.

e) fizică sau mecanică – acţiunea radiaţiei ionizante asupra hepatocitelor, sau obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la instalarea sindromului colestatic cu consecinţe şi dereglări secundare ale hepatocitelor.

g) alimentară - de exemplu, raţia alimentară ce conţine mai puţin de 8% proteine şi asociată cu deficit de cisteină sau vitamina E poate favoriza apariţia procesului de infiltraţie grasă a ficatului cu instalarea ulterioară a distrofiei grase a acestuia;

f) hemodinamică – de ex., tulburările circulaţiei sanguine fie cu caracter local (ischemia, hiperemia venoasă), fie cu caracter general (de ex., insuficienţa cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, substituirea acestora cu ţesut conjunctiv şi dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice;

h) endocrină – de ex., tulburările endocrine apărute în diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc. pot perturba funcţiile hepatocitelor.

36.1.2. Clasificarea insuficienţei hepatice

Agenţii patogeni care conduc la lezarea ficatului pot exercita iniţial acţiunea sa patogenă asupra hepatocitelor unui anumit sector morfologic, determinând astfel tulburarea funcţiei hepatice respective (metabolice, excretorii, antitoxice, circulatorii etc.). Mai mult ca atât, aceste funcţii au o rezistenţă diferită la acţiunea agenţilor patogeni şi fiind dereglate diferit conduc la insuficienţe disociate ale funcţiilor hepatice.

Prin urmare, în condiţii patologice apare un asinergism între diferitele funcţii ale ficatului: unele funcţii sunt insuficiente, altele normale, iar altele uşor alterate. Aceasta face să deosebim:

a) insuficienţa hepatică compensată, în care funcţiile ficatului nu sunt modificate întrucât are loc includerea mecanismelor compensatorii ale ficatului determinate de rezervele morfologice şi funcţionale ale acestuia;

b) insuficienţa hepatică parţial compensată, în care funcţiile ficatului sunt slab perturbate. Această perturbare depăşeşte mecanismele compensatorii ale ficatului;

c) *insuficienţa hepatică decompensată (coma hepatică),* în care se constată o prăbuşire totală a funcţiilor ficatului însoţită de dereglări ale homeostaziei şi de manifestări clinice foarte grave.

Insuficienţa hepatică apărută ca rezultat al acţiunii directe a agenţilor nocivi poartă denumirea de *insuficienţa hepatică primară* (de ex., boala Botkin).

În cazul în care insuficienţa hepatică apare ca rezultat al altor dereglări, apărute la distanţă de ficat (de ex., staza sanguină în insuficienţa cardiacă, tulburări endocrine, tulburări apărute în helmintiaze etc.), este vorba de *insuficienţa hepatică secundară.*

36.1.3. Patogenia insuficienţei hepatice

Patogenia insuficienţei hepatice poate fi reprezentată schematic prin verigele patogenetice principale determinate de acţiunea nocivă a factorilor hepatotoxici. Vezi fig.1.

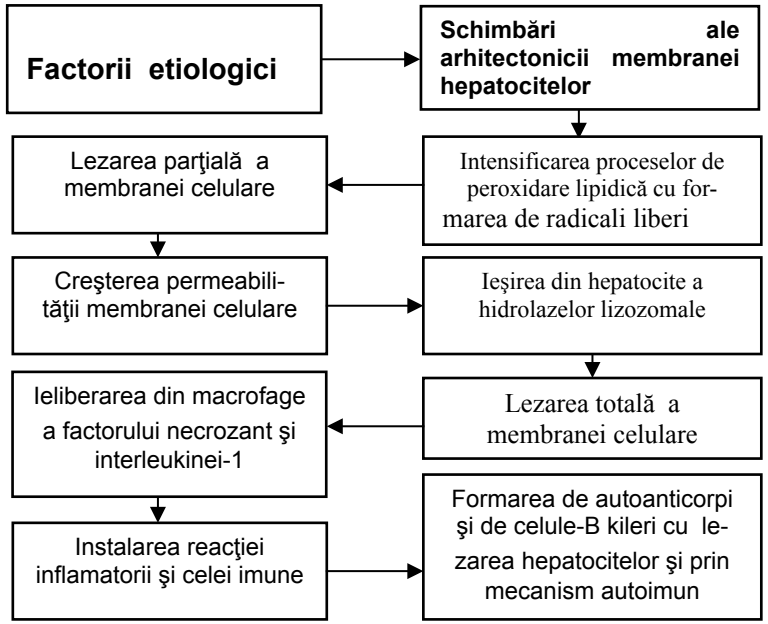

Factorii etiologici
Schimbări ale arhitectonicii membranei hepatocitelor
Intensificarea proceselor de peroxidare lipidică cu formarea de radicali liberi
Lezarea parţială a membranei celulare
Creşterea permeabilităţii membranei celulare
Ieşirea din hepatocite a hidrolazelor lizozomale
Lezarea totală a membranei celulare
Ieliberarea din macrofage a factorului necrozant şi interleukinei-1
Formarea de autoanticorpi şi de celule-B kileri cu lezarea hepatocitelor şi prin mecanism autoimun
Instalarea reacţiei inflamatorii şi celei imune

Fig. 36.1. Verigele patogenerice ale insuficienţei hepatice

Fiecare din aceste verigi patogenetice poate deveni dominantă la o anumită stadie de dezvoltare a insuficienţei hepatice. Aceasta axiomă fiziopatologică trebuie să fie cunoscută şi luată în consideraţie mai cu seamă în alegerea tratamentului patogenetic.

36.1.4. Studiul experimental al insuficienţei hepatice

Mecanismele patogenetice ale insuficienţei hepatice au fost parţial elucidate datorită diverselor metode experimentale.

Fistula Eck directă constă în efectuarea unei anastomoze între vena portă şi vena cavă inferioară, ligaturând vena portă deasupra anastomozei. Afluxul de sânge din vena portă spre ficat este întrerupt., sângele din vasele tubului digestiv patrunde în vena cavă inferioară, ocolind ficatul.

La animalele operate şi hrănite cu carne după 3-4 zile se instalează o intoxicaţie gravă, manifestată prin ataxie, somnolenţă, convulsii tonice şi clonice, coma cu sfârşit letal. Toate acestea sunt consecinţe ale perturbărilor apărute în metabolismul proteic, caracterizat printr-un conţinut crescut în sânge de amoniac toxic venit din intestinul subţire şi care în aşa condiţii nu este supus procesului de sinteză a ureei, ceea ce conduce la intoxicaţie gravă şi modificări apărute în sângele periferic: cantitatea crescută de amoniac şi micşorată de uree în sânge, dereglări în sinteza proteinelor, în metabolismul colesterolului, dereglări în formarea bilei etc. Dacă animalele sunt supuse unui raţiei alimentare lipsite de proteine, atunci simptomele enumerate vor apărea doar la a 10-12 zi după operaţie.

Aşadar, instalarea fistulei Eck a permis cercetătorilor în mod experimental de a studia nu numai funcţia antitoxică şi de ureosinteză a ficatului, dar şi de a stabili o serie de fapte care demonstrează importanţa acestui organ în procesele digestiei şi ale metabolismului intermediar.

Fistula Eck retrogradă propusă de И.П.Павлов. Se face anastomoză între vena cavă inferioară şi vena portă cu ligaturarea ulterioară a venei cave mai sus de anastomoză. Aceasta dă posibilitatea de a studia funcţiile ficatului în diferite condiţii de alimentaţie. Mai mult ca atât, această fistulă a constituit baza pentru elaborarea operaţiei de *extirpare totală a ficatului.*

Hepatectomia totală se execută în 2 etape. La început se efectuează fistula Eck retrogradă. În rezultatul acestei operaţii are loc dezvoltarea şi consolidarea unor colaterale viguroase prin care o parte din sângele venos din partea posterioară a corpului ocolind ficatul nimereşte în vena cavă superioară (prin v.. *thoracica şi v. mammaria interna).* După 4 săptămâni se efectuează a doua operaţie, care constă în ligaturarea venei porte cu extirparea ficatului.

În primele ore după extirparea ficatului la cîini apare adinamia, se micşorează cantitatea de glucoză în sânge - *hipoglicemia,* iar în cazul în care această scădere a glucozei e mai joasă de 2,5 mmol/l poate să se instaleze *coma hipoglicemică* cu sfârşit letal.

Dacă acestor animale li se injectează după fiecare oră glucoză, ele vor mai trăi încă 20—40 ore. Pe acest fond în sânge şi urină se reduce conţinutul de uree, sporeşte cantitatea de amoniac şi acizi aminaţi. Creşte cantitatea de acid uric în sânge, în schimb alantonina (produs final al metabolismului purinic) în urină se reduce. În serul sanguin scade concentraţia albuminelor, protrombinei şi fibrinogenului, în schimb se măreşte conţinutul de bilirubină liberă.

Aşadar, prin intermediul acestei metode experimentale s-a dovedit participarea ficatului la metabolismul glucidic, proteic, pigmenţilor biliari, precum şi la coagularea sângelui. Hepatectomia totală reprezintă un model experimental al comei hepatice.

Hepatectomia parţială permite de a determina particularităţile regenerative ale ficatului. Este dovedit că extirparea a 75% din masa ficatului nu va produce insuficienţa lui funcţională, mai mult ca atât în timp de 28-30 zile masa ficatului va fi restabilită pe seama proceselor hiperplastice compensatorii.

Metoda angiostomiei (E. S. London) reprezintă un experiment cronic prin intermediul căruia se poate recolta sânge aferent şi eferent al ficatului. Aceasta permite de a studia funcţia de detoxificare a ficatului şi participarea acestuia la diferite procese metabolice. Metoda angiostomiei din punct de vedere tehnic se efectuează în felul următor: în v. portă şi v. hepatică se fixează canule metalice, capătul liber al acestora este tras în afară prin peretele abdominal anterior. Mai simplu este cateterismul venei hepatice, prin care se va compara sângele hepatic eferent cu cel arterial.

Metoda angiostomiei a dat posibilitatea de a colecta sângele din diferite vase ale ficatului, de a introduce unele substanţe în aceste vase cu studierea biotransformării acestora etc. Această metodă a permis de a determina în

diferite condiţii rolul ficatului în procesul bilirubinosintezei, în metabolismul glucidelor, lipidelor proteinelor etc.

Devascularizarea ficatului conduce la pieirea animalelor după 25-30 ore, determinată de intoxicaţia cu substanţe toxice din ficatul ischemiat, pătrunse în circulaţia mare. Metoda dă posibilitatea de a studia evoluţia şi patogenia comei hepatice.

Fistulizarea veziculei biliare şi ligaturarea căilor biliare se efectuează cu scopul de a studia procesul de formare a bilei şi de excreţie a acesteia, iar ligaturarea canalului coledoc este folosită ca model experimental de icter mecanic. Metoda are scopul de a studia în hepatocite modificările metabolice apărute la acţiunea hepatotropă a diverselor substanţe xenobiotice. Actualmente în experiment este folosit ficatul bovinelor, porcilor, cîinelor. Metoda de perfuzie a ficatului izolat este binevenită nu numai pentru studierea rolului ficatuli în metabolismul intermediar, dar şi pentru elucidarea unor aspecte referitore la transplantarea de organe.

M. Saragea (1982) a afirmat că gradul de afectare a diferitelor funcţii ale ficatului variază în timp, cea ce permite a face conchiderea că în dinamica disfăşurării insuficienţei hepatice apar aşa-numitele "unde evolutive", care corespund remanierii (modificării) parenchimului hepatic, manifestate prin alternarea perioadelor de regenerare şi recuperare a potenţialului funcţional al ficatului, cu perioadele de alterare celulară şi deficit funcţional.

Rezultă că numeroasele teste utilizate pentru investigarea funcţiilor hepatice nu au valoare decât în momentul efectuării lor, întrucât ele investighează doar modificările funcţionale de o scurtă durată (instantaneul funcţional) ale organului. Deci, din punct de vedere patogenetic, este necesar de a efectua explorări periodice ale ficatului bolnav. Numai pe această cale este posibilă sesizarea particularităţilor „undelor evolutive" şi dirijarea tratamentului adecvat.

36.1.5. Tulburările funcţiilor metabolice în insuficienţa hepatică

Insuficienţa hepatică se poate considera ca o diversitate de procese patologice tipice integrale. În această categorie de procese patologice sunt incluse dereglările metabolismului intermediar: a) proteic, b) glucidic, c) lipidic, d)hidroelectrolitic, e) vitaminic, f) hormonal, g) dereglările circulaţiei limfatice etc.

a) Dereglarea metabolismului proteic (vezi şi *Dishomeostaziile metabolice.* Vol. I. p. 307). În insuficienţa hepatică metabolismul protidic suferă multiple tulburări (fig.2.):

- *tulburări ale metabolismului acizilor aminaţi* care se caracterizează pe de o parte prin dereglarea procesului de transaminare în hepatocitele alterate cu sinteza deficilă a acizilor aminaţi neesenţiali cu blocarea proteinsintezei, iar pe de altă parte în asemenea condiţii se produce o acumulare de aminoacizi în sânge nesolicitaţi în sinteza proteinelor; apare *hiperaminoacidemia* şi *aminaciduria*.

De menţionat că în insuficienţa hepatică are loc micşorarea în plasmă a conţinutului de acizi aminaţi cu lanţuri disfăşurate (*leucina, izoleucina, valina*), determinată de discompunerea aceştora la periferie (în ţesutul muscular şi cel adipos). În schimb, conţinutul de aminoacizi aromatici (*tirozina, fenilalanina, metionina*) creşte, din cauza sintezei diminuate a triptofanpirolazei în hepatocitele alterate.

- *tulburări ale sintezei albuminelor* sunt primele modificări constatate în insuficienţa hepatică şi caracterizate prin diminuarea concentraţiei de albumine în sânge (*hipoalbuminemie*). În faza incipientă a insufucienţei hepatice cantitatea totală de proteine este neschimbată dătorită faptului că ficatul sintetizează în mod compensator globuline. Aceasta din urmă conduce la diminuarea coeficientului albumine/globuline.

Sinteza diminuată de albumine poate fi explicată prin deficitul de ATP-hepatic şi tulburări ale ribozomilor. Mai mult ca atât în sângele bolnavilor se determină globuline cu proprietăţi fizico-chimice modificate, procesul fiind denumit *paraproteinemie.*

Micşorarea cantităţii de albumine conduce la micşorarea presiunii oncotice a sângelui (*hipoonchie*), ceea ce contribuie la extravazarea lichidului cu instalarea *edemului interstiţial.* În insuficienţa hepatică are loc şi diminuarea sintezei proteinelor specifice (protrombinei, proconvertinei, fibrinogenului etc.). De menţionat faptul că în sinteza factorilor coagulării II, V, VII, X, un rol important are vitamina K, care în afecţiunile ficatului, la fel, poate fi diminuată

ca razultat al malabsorbţiei acesteia. Toate acestea, explică apariţia *sindromului hemoragic.*

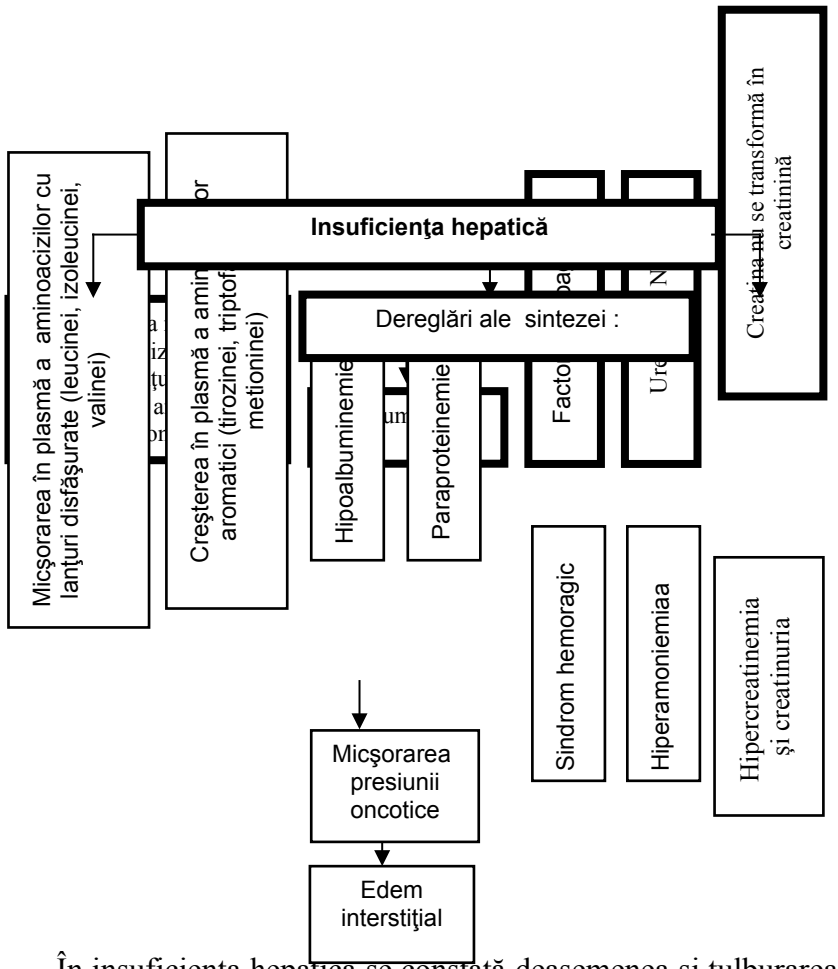


Fig. 36.2. Dereglarea metabolismului proteic în insuficienţa hepatică

În insuficienta hepatică se constată deasemenea si tulburarea procesului de tra a concentraţiei de cre imp ce cantitatea de creatinină eliminată cu urina se micşorează.

- *tulburări ale sintezei ureei,* manifestate prin diminuarea sintezei acesteia, ca rezultat al micşorării sintezei de enzime ale ciclului ornitin. În sânge se atestă creşterea concentraţiei de amoniac (*hiperamoniemia)* cu instalarea alcalozei metabolice, iar în fazele tardive – encefalopatiei amoniacale..

S-a constatat că în insuficienţa hepatică procesul de ureosinteză poate fi dereglat doar în cazul în care procesul alterativ cuprinde circa 80-85% din masa totală a ţesutului parinchimatos. Reiese că tulburări ale ureosintezei sunt caracteristice pentru fazele tardive ale insuficienţei hepatice.

Rezultă că hiperamoniemia în insuficienţa hepatică este datorată perturbărilor de epurare a amoniacului în ciclul glutamic. Are loc eliminarea insuficientă a NH_3 cu urina din cauza hipokaliemiei şi hipernatriemiei persistente în insuficienţa hepatică.

b) Dereglarea metabolismului glucidic se referă la procesele de *glicogenogeneză, glicogenoliză, gluconeogeneză* şi *glicoliză* (vezi fig3. şi *Dismetabolismele glucidice* Vol.1. p. 309).

Glicogenogeneza în insuficienţa hepatică este primul proces energetic diminuat. Este dovedit că orice leziune a celulei hepatice este însoţită de destabilizarea membranelor celulare şi de lezarea acestora care conduce la mărirea permeabilităţii membranei mitocondriale. Aceasta din urmă duce la intrarea ionului de Ca^{++} în mitocondri cu inhibiţia fosforilării oxidative ceea ce conduce la micşorarea de ATP şi la sinteza diminuată a glicogenului din ficat.

Glicogenoliza în insuficienţa hepatică este crescută din cauza hipoxiei şi acidozei. Glicogenoliza intensificată duce la scăderea rezervelor de glicogen ale ficatului şi totodată explică mărirea concentraţiei de glucoză în sânge în faza iniţială a bolii (*hiperglicemia din faza iniţială*). *Gluconeogeneza* în insuficienţa hepatică scade din cauza hipoxiei. Este dovedit faptul că hipoxia conduce la devierea metabolică a acidului piruvic de la ciclu Krebs spre acidul lactic. Hepatocitul alterat nu e capabil să transforme acidul lactic în glicogen. Creşte concentraţia de acid lactic în sânge (*lactacidemia*).

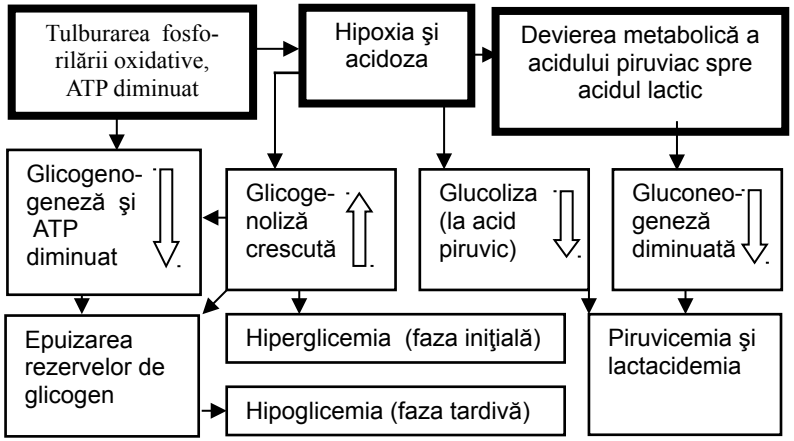


Fig. 36.3. Dereglarea metabolismului glucidic în insuficienţa hepatică

Glicoliza în insuficienţa hepatică din cauza hipoxiei se opreşte la stadiul de acid piruvic. Are loc acumularea de acid piruvic în sânge (*piruvicemia*). Ficatul nu poate folosi acidul piruvic în ciclulul Krebs. Astfel, concentraţia crescută de acid lactic şi piruvic explică instalarea acidozei metabilice ce apare în fazele terminale ale insuficienţei hepatice.

De menţionat că în faza incipientă a insuficienţei hepatice *glicemia* este menţinută prin gluconeogeneză din substanţe proteice (uree, albumină, nucleoproteine etc.). Procesul de gluconeogeneza explică şi *hiperglicemia* care apare uneori în această fază.

În schimb, *hipoglicemia* apare numai în fazele tardive ale insuficienţei hepatice.

c) Dereglarea metabolismului lipidic (vezi fig.4.şi *Dismetabolismele lipidice* Vol.1. p. 329)

Dereglarea metabolismului lipidic în mare măsură depinde de dereglările metabolismului glucidic şi mai puţin de dereglările celui proteic. "Lipidele ard în flacara glucidelor".

Biosinteza acizilor graşi saturaţi se produce direct din malonil-KoA cu participarea enzimelor citoplasmatice, iar malonil- KoA se formează din acetil-KoA plasmatic şi oxidul de carbon sub acţiunea enzimei acetil-KoA-cocarboxilazei. Acetil-KoA reprezintă produsul intermediar al scindării lipidelor, glucidelor şi proteinelor. Prin urmare acizii graşi pot fi cintetizaţi din glucide şi proteine traversând faza de formare a acetil-KoA. Înlăturarea lanţului din acidul gras nesesită o cantitate mare de ioni de hidrogen. În condiţii fiziologice hidrogenul este furnizat de către enzima - dehidrogenaza redusă (NADP H_2), formată în ciclul pentozofosfat. Rezultă că intensitatea sintezei acizilor graşi va depinde de intensitatea acestui ciclu. De exemplu, în ţesuturile adipoase coraportul dintre ciclul pentozofosfat şi cel glicolitic este de 1:1, în ficat - 1:12, iar în ţesutul muscular metabolismul pe calea cuclului fentozofosfat aproape că nu are loc.

Prin urmare, atât sinteza cât şi oxidarea acizilor graşi sunt în relaţii de reprocitate cu utilizarea şi oxidarea glucozei. În insuficienţa hepatică se constată dereglări persistente ale metabolismului glucidic, ce vor conduce şi la dereglări ale anabolismuli şi ale catabolismului lipidelor.

În insuficienţa hepatică se constată:

- *manifestări de avitaminoze* cu tulburări în digestia şi absorbţia lipidelor alimentare şi a vitaminelor liposolubile iar ca urmare apare sindromul de malabsorbţie a lipidelor cu instalarea manifestărilor de avitaminoze;

- *diminuarea sintezei de fosfolipide* cu diminuarea conţinutul de substanţe lipotrope şi diminuarea sintezei de lipoproteine cu acumularea de trigliceride. În aceste condiţii, lipidele neutre se depun în ficat, realizând *infiltraţia grasă* a acestuia; vezi şi „Dereglările metabolismului lipidic în organe" Vol.1p.345;

- *tulburarea oxidării lipidelor* caracterizată prin arderea insuficientă a lipidelor până la CO_2 şi H_2O, întrucât în insuficienţa hepatică există o utilizare insuficientă a glucozei;

formarea de corpi cetonici, determinată de lipoliza intensă cu formarea în exces a acizilor graşi, oxidarea aceştora şi acumularea excesivă de acetil KoA (acetat). Surplusul de acetil KoA este transformat în corpi cetonici – *acidul β-oxibutiric, acetilacetic şi acetona*. Acumularea de corpi cetonici conduce la derivarea pH-lui sanguin spre *acidoză*. Se intalează *cetoacidoza* (fig.4).

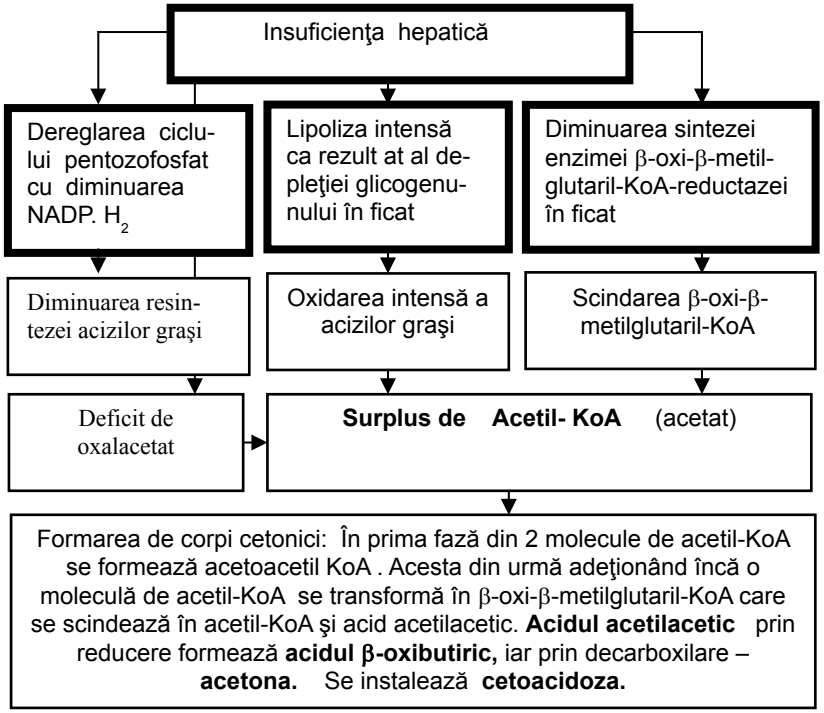

Insuficienţa hepatică
Dereglarea ciclului pentozofosfat cu diminuarea NADP. H_2
Lipoliza intensă ca rezult at al depleţiei glicogenului în ficat
Diminuarea sintezei enzimei β-oxi-β-metil-glutaril-KoA-reductazei în ficat
Diminuarea resintezei acizilor graşi
Oxidarea intensă a acizilor graşi
Scindarea β-oxi-β-metilglutaril-KoA
Deficit de oxalacetat
Surplus de Acetil- KoA (acetat)
Formarea de corpi cetonici: În prima fază din 2 molecule de acetil-KoA se formează acetoacetil KoA . Acesta din urmă adeţionând încă o moleculă de acetil-KoA se transformă în β-oxi-β-metilglutaril-KoA care se scindează în acetil-KoA şi acid acetilacetic. Acidul acetilacetic prin reducere formează acidul β-oxibutiric, iar prin decarboxilare – acetona. Se instalează cetoacidoza.

Fig.36.4. Mecanismele cetogenezei în insuficienta hepatică

Corpii cetonici, impregnând celulele cerebrale, conduc la blocarea enzimelor (hexochinazelor), iar această blocare la rândul ei împiedică pătrunderea glucozei în celula nervoasă.

Ca urmare se instalează *sindromul insuficienţei hepatocerebrale,* însoţit de o gamă variată de manifestări nervoase.

În modificarea pH-lui poate influenţa şi alţi factori ca: incapacitatea ficatului de a elimina valenţe alcaline prin bilă, precum şi incapacitatea ficatului de a folosi acidul lactic, acidul piruvic, acidul acetic, corpii cetonici etc. pentru sinteza glucozei;

- *sinteza şi esterificarea colesterolului* în insuficienţa hepatică este dereglată. Fracţiunea esterificată a colesterolului este diminuată (până la 10% de la normalul de 60—70%) sau poate fi complet absentă, in timp ce colesterolul liber creşte. În formele avansate ale insuficienţei hepatice scade şi colesterolul total prin diminuarea capacităţii celulei hepatice de a-l sintetiza.

În insuficienţa hepatică de origine obstructivă, colesterolemia totală creşte pe seama colesterolului liber. Se consideră că creţşterea nivelului de colesterol în afecţiunile ficatului însoţite de colestază este cauzată de:

pătrunderea colesterolului din bilă în sânge;

sinteza sporită a colesterolului în ficat;

diminuarea activităţii lecitincolesterol-acetiltransferazei – enzimă care pe de o parte conduce la regurgitarea lecitinei din bilă în sânge cu eliberarea în plasmă a colesterolului din ţesuturi şi creşterea colesterolului liber, iar pe de altă parte diminuarea activităţii aceastei enzime conduce la diminuarea nivelului colesterolului esterificat. (Ea este enzimă care participă la transformarea colesterolului liber în cel esterificat).

d) Dereglarea metabolismului hidroelectrolitic.

Unul din mecanismele dereglării metabolismului hidroelectrolitic în insuficienţa hepatică constă în faptul că din cauza lezării hepatocitelor apare o permeabilitate crescută a membranei acestora; are loc pătrunderea ionilor de Na^+ în celulă şi ieşirea ionilor de K^+ din celulă.

Un alt mecanism constă în faptul că în insuficienţa hepatică hepatocitele alterate pierd capacitatea de a inactiva hormonii corticosteroizi, inclusiv şi aldosteronul; apare *hiperaldosteronismul*, ceea ce explică creşterea reabsorbţiei ionilor de Na^+ din tubii contorţi distali ai nefronului şi din sistemul tubilor colectori cu instalarea hiperosmolarităţii interstiţiale şi intravasculare. Aceasta conduce la excitarea osmoreceptorilor cu elibirarea hormonului antidiuretic, antrenarea concomitentă a reabsorbţiei crescute de apă ceea ce explică instalarea *edemului interstiţial şi oliguriei*. Totodată creşte eliminarea prin urină a ionilor de K^+, ceea ce duce la *hiperkaliurie şi hipokeliemie.*

În fazele tardive ale insuficienţei hepatice se poate instala şi hipertensiunea portală cu bifurcarea volumului sângelui circulant (1/3 din sângele circulant este depozitat în sistemul venei porte), ceea ce conduce la apariţia hipovolemiei.

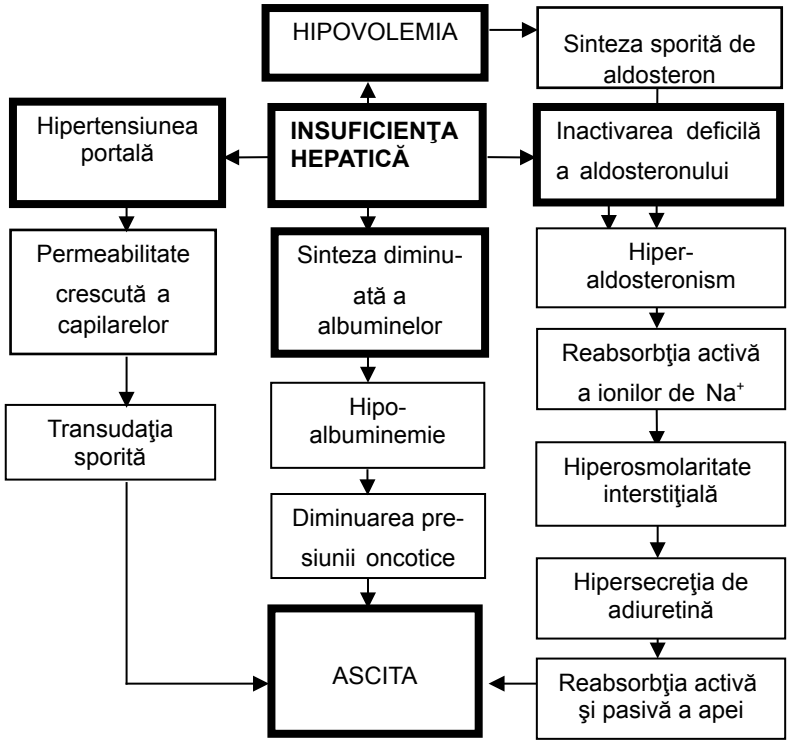


Fig. 36.5. Verigele patogenetice ale ascitei

Pentru a compensa restabilirea volumului sângelui circulant, în mod reflector, se include mecanismul renin-angiotenzin-aldosteron cu creşterea în sânge a concentraţiei de aldosteron.

Apare o situaţie când procesul compensator de rastabilire a volumului sângelui circulant prin intermediul mecanismului renin-angiotenzin-aldosteron poartă caracter patologic, întrucât în asemenea condiţii (din cauza hepertensiunei portale intrahepatice) se produce o bifurcare mai marcată a sângelui circulant cu formarea de ascită şi hipovolemie persistentă. (vezi şi *Dishomeostaziile electrolitice* Vol.1 p. 368.).

e) Dereglările circulaţiei limfatice. În insuficienţa hepatică drenajul limfatic este obturat la nivelul suprafeţei peritoneale (de pe diafragmă). Această obturare se produce de regulă prin precipitatrea fibrinei şi a altor componente proteice din lichidul de ascită. Drenajul limfaic defectuos conduce la acumularea masivă de lichid în cavitatea abdominală (*ascita*).

Pe de altă parte acumulare de lichid în cavitatea abdominală se explică şi prin cantitatea de limfă mărită care se pierde de pe suprafaţa ficatului în cavitatea abdominală. Mecanismele de producere a ascitei sunt reprezentate în fig.5.

f) Dereglările echilibrului acido-bazic. În fazele incipiente ale insuficienţei hepatice se poate instala *alcaloza metaibolică*. Aceasta din urmă se poate explica prin tulburările ionice: pătrunderea ionilor de H^+ şi de Na^+ în celulă asociată cu excreţia crescută a ionilor de H^+, K^+, Cl^- la nivelul nefronului.

În fazele avansate se instalează *acidoza metabolică,* datorită alterării metabolismelor intermediare cu acumularea intensă de acid lactic, piruvic, corpi cetonici etc. (Vezi şi *Dishomeostaziile acido-bazice* Vol.1.p.410).

g) Dereglarea metabolismului vitaminic

În insuficienţa hepatică, ca rezultat al alterărilor apărute la nivelul organitelor celulare ale hepatocitelor, se produc diverse dereglării ale metabolismului vitaminic.

În rezultatul lezării hepatocitelor are loc dereglarea sintezei şi eliminării acizilor biliari, ceea ce rezultă o absorbţie deficilă a grăsimelor inclusiv şi a vitaminelor liposolubile.

E ştiut faptul că în celulele Kupffer sub formă de esteri sau sub formă de caroteni există 95% din totalul de vitamină A.

Prin urmare, hepatocitul alterat pierde capacitatea de a transforma carotenii în vitamina A, precum şi capacitatea de a depozita vitamina A.

Un rol important în sinteza foactorii coagulării II, VII, IX, X şi V are vitamina K. Această vitamina reprezintă cofactorul microzomal al enzimei hepatice - γ-carboxilazei. Proteinele supuse procesului γ-carboxilării sunt factorii coagulării mai sus enumeraţi.

Prin urmare, în insuficienţa hepatică deficitul în vitamina K, apărut ca rezultat al malabsorbţiei intestinale, va conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X şi V, ceea ce explică micşorarea coagulabilităţii sângelui cu instalarea *sindromului hemoragic*.

De menţionat că în ficatul alterat, va fi dereglată şi sinteza *cocarboxilazei* din tiamină (vitamina B_1), ceea ce determină creşterea concentraţiei acidului piruvic în sânge. Totodată şi metabolismul este lipsit de o importantă sursă energetică.

Diminuarea depozitării vitaminei B_6 în insuficienţa hepatică rezultă dereglări în sinteza citocromei C (enzimă oxidativă), ceea ce va produce apariţia diverselor dereglări metabolice în lanţul respirator.

Deficitul de vitamină $B_{12,}$ apărut mai cu seamă în ciroza hepatică, coduce la dereglări în structura normală a ADN-lui cu dereglarea eritropoiezei normoblastice şi apariţia de megalocite în sângele periferc.

36.2. Tulburările biliogenezei şi biliosecreţiei

Este constatat faptul că hepatocitele elaborează permanent bilă care este depozitată în vezucula biliară, iar în perioadele digestive este evacuata în duoden. Formarea şi elibirarea bilei reprezintă o funcţie metabolică integrală a ficatului, având o deosebită importanţă în digestia intestinală inclusiv în realizarea metabolismul lipidic.

Bila reprezintă, pe de o parte un produs secretat de către hepatocite, adică este *secret* constituit din substanţe absolut necesare pentru organism (fosfolipide, colesterol, acizi biliari etc.), iar pe de altă parte bila reprezintă *excret* - produs cu care din organism sunt eliminate substanţele matabolice balaste sau chiar toxice pentru organism (de ex.,. pigmenţii biliari, eliminaţi în totalitate cu materiile fecale, agenţii patogeni, fragmentele celulare necrotizate etc.).

Procesul de biliosinteză este stimulat de nervul vag, de sărurile acizilor biliari, de norsecretină şi de proteinele din intestin. Zilnic se elaborează 500 - 700ml bilă hepatică.

Dereglările biliogenezei se caracterizează prin modificări cantitative ale bilei concomitent cu diverse schimbări în compoziţia sa. Elaborarea de bilă în exces, practic nu se constată. Se întâlneşte doar hipersecreţia ca rezultat al acţiunii unor factori stimulatori ce determină relaxarea sfincterului Oddi şi contracţia veziculei biliare cu eliminarea unei cantităţi mai mari de bilă în duoden (de ex., acţiunea colecistochininei).

De reţinut faptul că bila ajunsă în vezicula biliară prin absorbţia apei şi electroliţilor este mai concentrată (de 10-12 ori) în comparaţie cu cea din ductile hepatice. Sub influenţa colicistochininei şi stimulilor vagali se evacuează în duoden bila cu o concentraţie mai mare de constituienţi ai acesteia (pigmenţii biliari, sărurile acizilor biliari etc.), ceea ce în mare măsură va determină şi acţiunea fiziologică a aceştora.

Dereglarea evacuării bilei poate surveni ca rezultat al leziunilor organice ale căilor biliare, al obstrucţiei căilor biliare extrahepatice, proceselor inflamatorii ale căilor biliare, precum şi în urma compresiunii mecanice a căilor biliare printr-un calcul sau printr-o tumoare.

Rolul fiziologic al bilei pentru organism constă nu atât în cantitatea ei, cât în calitatea şi inportanţa fiziologică a constituienţilor bilei, mai cu seamă a sărurilor acizilor biliari.

Fiziopatologia metabolismului sărurilor biliare.

Sărurile biliare (85—90%) sunt resorbite în segmentul inferior al intestinului subţire şi, pe cale venei portă, reajung la ficat, iar 10—20% se elimină cu materiile fecale. Din precursori sterolici sub influenţa norsecretinei şi a unor proteine din intestin, în ficat are loc sinteza acizilor biliari „primari" *acidul colic* şi *chenodezoxicolic*. Ei provin din colesterol şi sunt convertiţi de către o enzima microzomala în bilacil-S-CoA.

Sub acţiunea enzimei bilaciltransferazei lizozomale acizii biliari sunt conjugaţi cu glicina sau cu taurina, formând aşa-numitele sărurile acizilor biliari (*glicocolatul şi taurocolatul*), eliminate din ficat prin bilă.

Cea mai mare parte de acizii biliari este reabsorbită în ilion, prin difuziune pasivă, iar o parte mai mică este reabsorbită în jejun, prin transport activ şi numai 1,5% din acizii biliari conjugaţi ajung în colon unde, sub acţiunea enzimelor bacteriene se formează acizi biliari „secundari". De ex., din acidul chenodezoxicolic rezultă *acidul litocolic* care este eliminat aproape integral. *Acidul dezoxicolic* difuzează parţial în circulaţie şi ajungând în ficat este supus procesului de conjugare şi eliminat din nou alături de acizii biliari primari.

De menţionat că resorbţia intestinală efectivă reglează prin efect feedback sinteza necesară de acizi biliari. Totodată, pentru a menţine cantitatea necesară de acizi biliari este nevoe de o integritate morfofuncţională a hepatocitelor, de o

dublă polaritate de care depinde metabolismul normal al acizilor biliari şi circulaţia lor enterohepatică.

Mai mult ca atât acizii biliari inhibă sinteza intestinală a colesterolului, iar reîntorşi în ficat ei influenţează şi asupra neosintezei lor din colesterol. Rezultă că eliminarea excesivă a acizilor biliari cu materiile fecale conduce la micşorarea rezervelor de colesterol în vederea sintezei acizilor bilari. Şi invers, în cazul în care are loc o reîntoarcere sporită de acizi biliari în ficat, rezervele de colesterol sunt mărite, întrucât el nu este solicitat pentru sinteza acizilor biliari.

Reiese că patologia metabolismului acizilor biliari depinde, pe de o parte, de patologia intestinului şi, pe de altă parte, de patologia ficatului. În asemenea circumstanţe, perturbarea proceselor de formare şi de evacuare a bilei va fi însoţită şi de o deficienţă a acizilor biliari manifestă prin:

- dereglarea activării lipazei pancreatice,
- dereglarea activării chimotripsinogenului;
- dereglarea emulsionării lipidelor;
- dereglarea absorbţiei lipidelor;
- dereglarea absorbţiei vitaminelor liposolubile;
- activarea proceselor de putrefacţie,
- reprimarea digestiei proteinelor;
- diminuarea motilităţii intestinului;
- sporirea secreţiei gastrice;
- sporirea sintezei intestinale a colesterolului etc.

De reţinut că excluderea chirurgicală (de ex., segmentară) a ileonului se soldează cu reducerea considerabilă a sintezei acizilor biliari, întrucât anume în ilion este reabsorbită cea mai mare parte de acizii biliari, mai cu seamă a taurocolului. Glicocolatul este resorbit în jejun .

În unele condiţii, flora intestinală poate conduce la degradarea sărurilor biliare cu apariţia de săruri biliare deconjugate care au o solubilitate redusă ceea ce determină şi influenţa redusa asupra procesului de formare a miceliilor, asupra digestiei şi absorbţiei grăsimilor. Mai mult ca atât, sărurile biliare deconjugate posedă şi efecte citotoxice asupra epiteliului intestinal (în concentraţii mari distrug enterocitul) ceea ce determină tulburarea respiraţiei oxidative, transportului transcelular, resintezei de trigliceride şi colesterol etc.

Dereglarea evacuării bilei conduce şi la dereglări ale metabolismului pigmenţilor biliari.

Mecanismul formării şi eliminării pigmenţilor biliari.

În sistemul macrofagal mai cu seamă în spină şi macrofagii măduvei osoase hemoglobina, ieşită din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare cu formarea în cascadă a *verdoglobinei, biliverdinei şi bilirubinei.* În sânge bilirubina se combină cu albumina fomând un complex denumit *albumin-bilirubină sau fracţia neconjugată a bilirubinei,* denumită şi *bilirubina indirectă(termen învechit).* Fracţia liberă neconjugată cu albumina, este solubilă în lipide şi insolubilă în apă, este toxică, uşor trece filtrul hematoencefalic şi interacţionând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor uşor pătrunde în celulele nervoase cu instalarea *encefalopatiei bilirubinice*.

De menţionat faptul că fracţia conjugată cu albumina nu trece filtrul renal nu dă reacţia pozitivă cu diazoreactivul Erlih, nu trece bariera hematoencefalică şi deci nu provocă encefalopatia bilirubinică.

La nivelul polului vascular al hepatocitului complexul *albumin-bilirubină* este captat din sânge şi lipsit de albumină. Numai în aşa fel, bilirubina liberă este transportată în membrana reticulului endoplasmatic cu ajutorul *ligandinei* (proteina Y) şi *glutationtransferazei*.

În membrana reticulului endoplasmatic al hepatocitului bilirubina sub acţiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei este conjugată cu acidul uridindifosfoglucuronic, formând *monoglucuronid bilirubină (MGB),* care la nivelul polului biliar traversează membrana hepatocaniculară nimirind în bilă. În canaliculele biliare din 2molecule de MGB sub acţiunea enzimei bilirubinglucuronudtransferazei se formeză *diglucuronid bilirubina* denumită şi *fracţia conjugată a bilirubinei sau bilirubina directă.*

Această fracţie este solubilă în apă, uşor trce filtrul renal, dă reacţia pozitivă cu diazoreactivul Erlih, este mai puţin toxică şi nu trce bariera hematoencefalică.

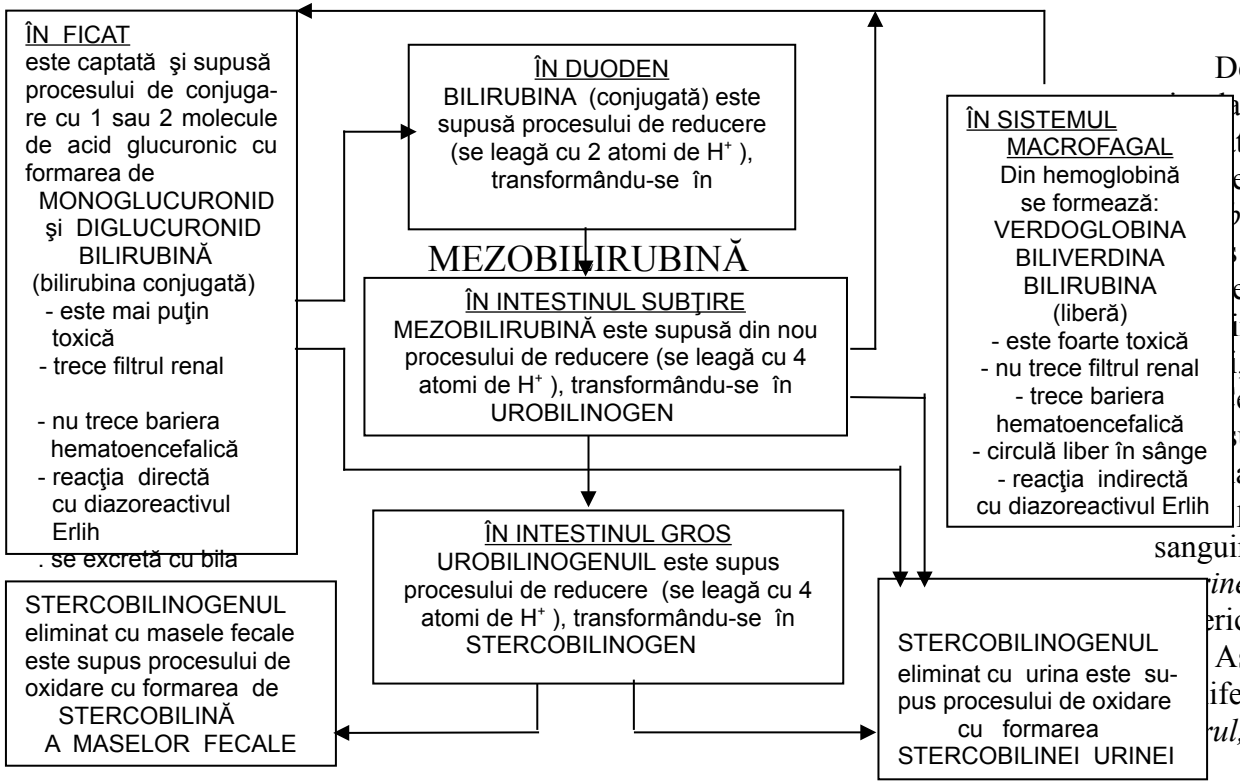

ÎN FICAT
este captată şi supusă procesului de conjugare cu 1 sau 2 molecule de acid glucuronic cu formarea de MONOGLUCURONID şi DIGLUCURONID BILIRUBINĂ (bilirubina conjugată)
- este mai puţin toxică
- trece filtrul renal
- nu trece bariera hematoencefalică
- reacţia directă cu diazoreactivul Erlih
. se excretă cu bila
ÎN DUODEN
BILIRUBINA (conjugată) este supusă procesului de reducere (se leagă cu 2 atomi de H+), transformându-se în
MEZOBILIRUBINĂ
ÎN INTESTINUL SUBŢIRE
MEZOBILIRUBINĂ este supusă din nou procesului de reducere (se leagă cu 4 atomi de H+), transformându-se în UROBILINOGEN
ÎN SISTEMUL MACROFAGAL
Din hemoglobină se formează: VERDOGLOBINA BILIVERDINA BILIRUBINA (liberă)
- este foarte toxică
- nu trece filtrul renal
- trece bariera hematoencefalică
- circulă liber în sânge
- reacţia indirectă cu diazoreactivul Erlih
ÎN INTESTINUL GROS
UROBILINOGENUIL este supus procesului de reducere (se leagă cu 4 atomi de H+), transformându-se în STERCOBILINOGEN
STERCOBILINOGENUL eliminat cu masele fecale este supus procesului de oxidare cu formarea de STERCOBILINĂ A MASELOR FECALE
STERCOBILINOGENUL eliminat cu urina este supus procesului de oxidare cu formarea STERCOBILINEI URINEI

Fig. 36.6 . Schema formării şi elibirării pigmenţilor biliari

Fracţia congugată a bilirubinei pătrunde cu bila în duoden unde este supusă procesului de reducere (se cuplează cu două molecule de hidrogen) transformându-se în *mezobilinogen* (*urobilinogen*).

Cea mai mare parte a urobilinogenului din nou este supusă procesului de reducere ($+2H_2$) cu formarea *stercobilinogenului*.

O parte mai mică de mezobilinogen (*urobilinogen*) este absorbită în sânge şi prin sistemul venei portă din nou nimireşte în ficat unde este supusă procesului de dezintegrare cu formarea de *pentdiopent* şi *diglucuronid bilirubină* (circuitul hepatoenteral).

De menţinut faptul că urobilinogenul la oamenii sănătoşi nimireşte în ...ţia sanguină, doar în cantităţi infime. Rezultă că *urobilinuria* se poate ...ta doar în patologie, de ex., în icterul hepatocelular, când procesul de ...egrare a urobilinogenului cu formarea de *pentdiopent* şi *diglucuronid ...bină* totalmente este blocat, sau în cazul icterului hemolitic, când acest ... este îngreuiat din cauza că hepatocitele sunt suprasolicitate în procesul de ...e a biliribinei libere. În asemenea circumstanţe, cantitatea de ...inogen, necaptată de celulele hepatice, nimereşte în circulaţia sanguinâ şi ..., fiind eliminată cu urina (urobilinuria).

...ea mai mare patre a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă ...ului de oxidare($+O_2$) cu formarea de *stercobilină* care în totalitate este ...ată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în ... prin sistemul venelor hemoroidale, acolind ficatul, nimireşte în circulaţia sanguină, rinichi şi elimindu-se cu urina se oxidează cu formarea de *stercobilină ...inei* sau (actualmente în clinică) denumiţi şi *corpi urobilinoizi* (denumire ...erică a fracţiei sumare a metaboliţilor bilirubinei eliminaţi cu urina).

Aşadar, perturbarea proceselor de formare şi de evacuare a bilei se ...ifestă prin următoarelor sindroame: *colestaza, acolia, colemia, ...rul, hiperbilirubinemia etc.*

36.3. Colestaza

Colestaza reprezintă o stare patologică caracterizată prin dereglarea secreţiei bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) şi secundară (*colestaza extrahepatică*).

Colestaza intrahepatică este determinată de dereglarea mecanismelor biliosecretorii ale hepatocitelor. Ca consecinţă a colestazei intrahepatice apare creşterea concentraţiei de acizi biliari în hepatocite, mai cu seamă a acidului chenodezoxicolic care coduce la schimbări în structura membranei hepatocitelor cu alterarea acestora, precum şi la inhibiţia colesterolhidroxilazei - enzimei responsabile de sinteza acizilor biliari. Rezultă o biosinteză diminuată a acizilor biliari, cu toate consecinţele respective.

Colestaza extrahepatică este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice cu staza bilei în aceste căi; se instalează colestaza extrahepatică care la rândul ei conduce la staza bilei în căile intrahepatice cu

pătrunderea ulterioară a bilei în vasele limfatice, circulaţia sanguină ceea ce determină apariţia *colemiei.* Tulburările apărute în colestază sunt reprezentate în fig.7.

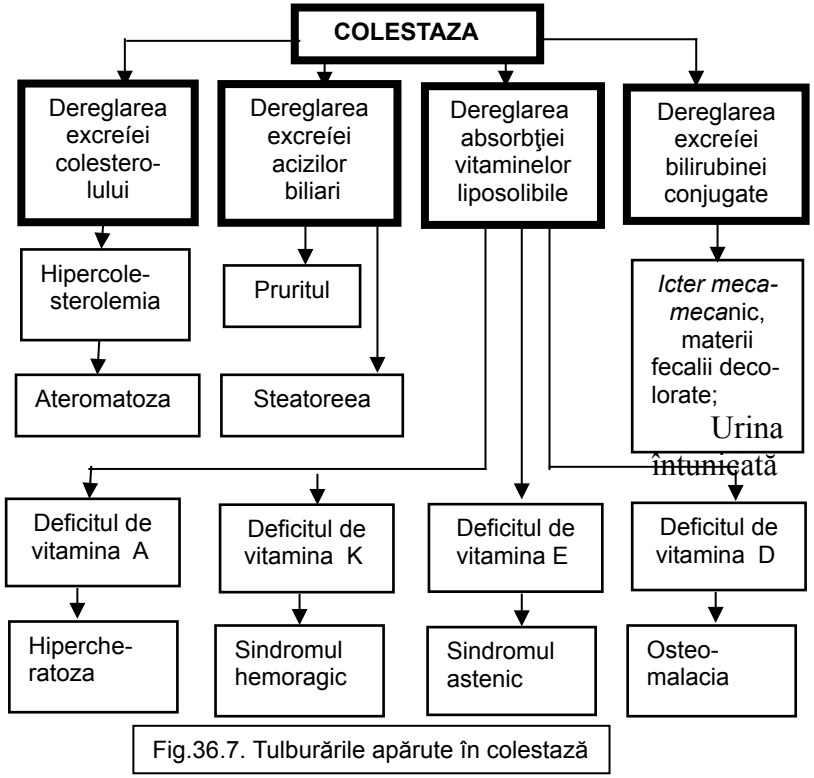


Fig.36.7. Tulburările apărute în colestază

36.4. Colemia

Colemia reprezintă un sindrom complex determinat de pătruderea bilei în sânge. Se caracterizează prin creşterea în sânge a concentraţiei tuturor constituienţilor bilei: acizilor biliari, bilirubinei conjugate, colesterolului, fosfolipidelor etc.

Acizii biliari, acţionând asupra centrului nervului vag precum şi asupra nodului sinuzal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodului sinuzal şi la apariţia bradicardiei sinuzale, diminuarea debitului cardiac cu instalarea stării colaptoide (micşorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari excită terminaţiunile nervoase ale pielii ceea ce provocă *pruritul.* Ei uşor leagă ionii de Ca^{++} ceea ce conduce la tulburarea coagulabilităţii sângelui.

36.5. Acolia

Acolia reprezintă o stare patologică caracterizată prin blocarea pătrunderii bilei în duoden. De regulă se întâlneşte în caz de obstrucţii sau comprimări ale căilor biliare. Se manifestă prin dereglarea emulsionării, scindării şi absorbţiei lipidelor cu instalarea sindroamelor de *maldigestie*, *malabsorbţie* a lipidelor soldându-se cu eliminarea abundentă a grăsimelor cu materiile fecale (*steatoree).*

În acolie este dereglată şi absorbţia vitaminelor liposolubile, mai cu seamă a vitaminei K, ceea ce conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X şi V cu tulburarea coagulabilităţii sângelui. Lipsa sărurilor biliare în intestin conduce la tulburarea multiplelor funcţii expuse mai sus.

36.6. Icterele şi hiperbilirubinemiile

Icterul reprezintă un simptomocomplex caracterizat prin îngalbinirea sclerelor, mucoaselor şi pielii, apărută ca rezultat al creşterii cantităţii de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemia)*.

Clasificarea icterelor. De reţinut că icterul determinat de hiperbilirubinemie este *icterul adevărat.* Îngalbinirea tegumentelor poate apărea şi în urma consumului exagerat de morcovi, bostan, administrarea unor substanţe medicamentoase, de ex, acrihinei etc. În asemenea circumstanţe e vorba de *icterul fals*.

Aşadar, hiperbilirubinemia este principalul simptom biochimic pentru toate tipurile de icter, fiind instalată prin diverse mecanisme vezi fig.8:

a) prin hiperhemoliză cu o supraproducţie de bilirubină liberă;

b) prin captarea insuficientă a bilirubinei lebere, cauzată de alterări ale endoteliului sinusoidal şi ale microvililor polului sanguin al hepatocitelor;

c*) prin conjugarea insuficientă a bilirubinei libere* ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale de conjugare şi al mitocondriilor furnizoare de energie necesară conjugării;

d) prin excreţia suprimată a bilirubinei conjugate, apărută ca rezultat al alterarii aparatului Golgi, a lizozomilor şi a microvililor polului biliar al hepatocitelor;

e) prin regurgitarea bilirubinei conjugate în sânge ca urmare a alterărilor hepatocelulare sau a dereglării procesului de

evacuare a bilei în duoden. În sânge poate fi mărită cantitatea de bilirubină liberă sau/şi de bilirubină conjugată.

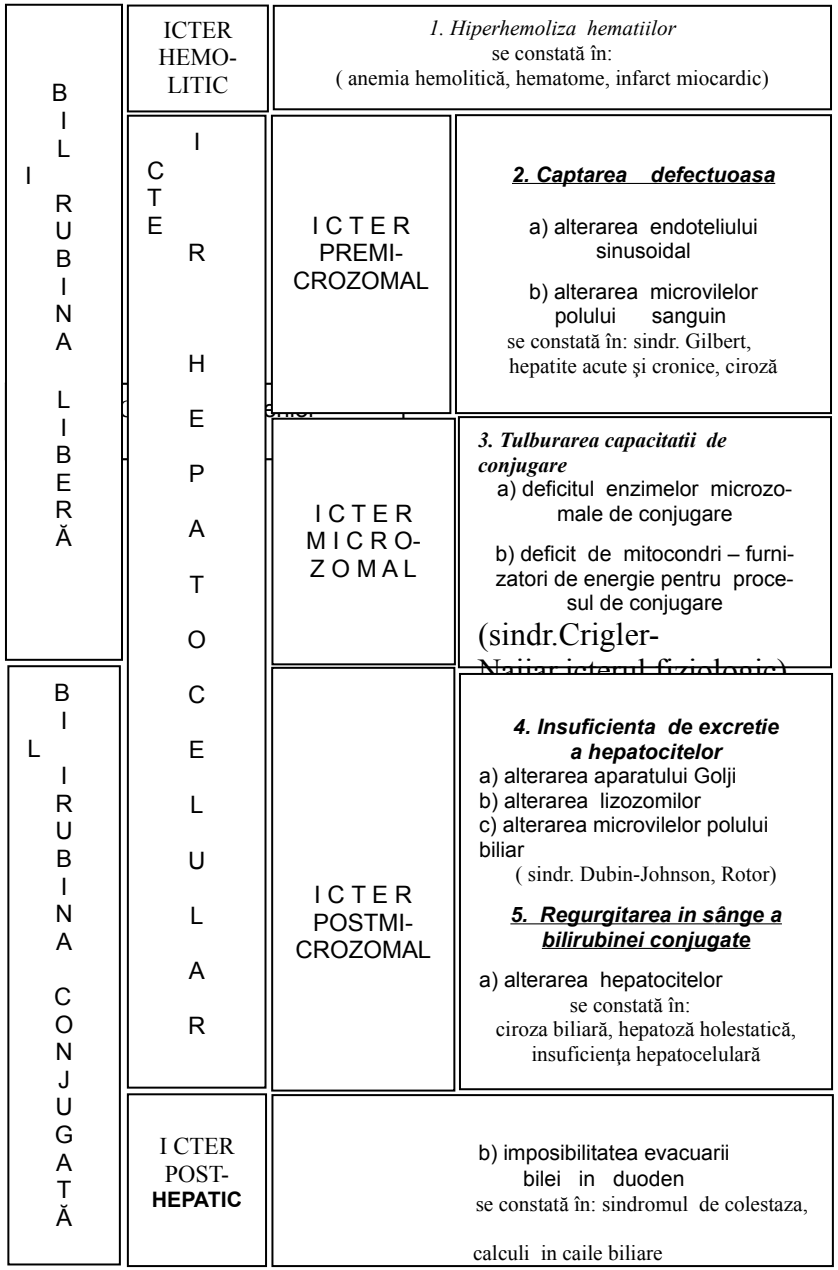

BILIRUBINA LIBERĂ
BILIRUBINA CONJUGATĂ
ICTER HEMOLITIC
ICTERE HEPATOCELULAR
ICTER POST-HEPATIC
1. Hiperhemoliza hematiilor
se constată în:
(anemia hemolitică, hematome, infarct miocardic)
ICTER PREMICROZOMAL
2. Captarea defectuoasa
a) alterarea endoteliului sinusoidal
b) alterarea microvilelor polului sanguin
se constată în: sindr. Gilbert, hepatite acute şi cronice, ciroză
ICTER MICROZOMAL
3. Tulburarea capacitatii de conjugare
a) deficitul enzimelor microzomale de conjugare
b) deficit de mitocondri – furnizatori de energie pentru procesul de conjugare
(sindr.Crigler-
ICTER POSTMICROZOMAL
4. Insuficienta de excretie a hepatocitelor
a) alterarea aparatului Golji
b) alterarea lizozomilor
c) alterarea microvilelor polului biliar
(sindr. Dubin-Johnson, Rotor)
5. Regurgitarea in sânge a bilirubinei conjugate
a) alterarea hepatocitelor
se constată în:
ciroza biliară, hepatoză holestatică, insuficienţa hepatocelulară
b) imposibilitatea evacuarii bilei in duoden
se constată în: sindromul de colestaza,
calculi in caile biliare

Fig.36.8. Clasifivcrea icterelor

Hiperbilirubinemia (fracţia neconjugată) este cauzată de următorii factori:
- hiperhemoliză;
- leziuni ale endoteliului sinusoidal;
- leziuni ale microvililor polului sinusoidal;
- deficit al enzimelor microzomale de conjugare;
- reprimarea funcţiei mitocondriilor - organite, responsabile de furnizarea de energie.

Toţi aceşti factori vor contribuii la apariţia aşa-numitului *icter acoluric*, întrucât bilirubina liberă este impermeabilă pentru filtrul renal.

În schimb, alterarea aparatului Golgi, a lizozomilor şi a microvililor polului biliar al hepatocitelor, precum şi obstrucţia sau comprimarea căilor biliare extrahepatice vor determina apariţia *hiperbilirubinemiei (fracţiei conjugate*); se instalează aşa-numutul *icter coluric;* bilirubina conjugată, fiind solubilă în apă, uşor trece filtrul renal şi se elimina cu urina.

După patogenie deosebim:
a) icter prehepatic (hemolitic);
b)icter hepatic (hepatocelular), sau prenchimatos şi
c)icter posthepatic (mecanic).

Icterul prehepatic (hemolitic) apare ca rezultat al hemolizei sau eritropoiezei inefective cu formarea în cantităţi mari de bilirubină liberă.

Etologia. Factorii etiologici sunt identici cu cei ce provoacă hemoliza fie intracelulară sau intravasculară (vezi şi "Anemiile hemolotice").

Patogenia. Hiperhemoliza este veriga patogenetică principală a icterului prehepatic (hemolitic) cu instalarea hiperbilirubinemiei *(fracţiei libere),* deşi aceasta din urmă în icterul hemolitic se poate explia şi prin alte mecanisme.

Unul din aceste mecanisme rezultă din faptul că în acest icter supraproducţia de bilirubină liberă depăşeşte cu mult capacitatea funcţională a hepatocitelor (apare o insuficienţă relativă a hepatocitelor de a capta şi a conjuga bilirubina liberă).

Un alt mecanism constă în faptul că factorii hemolizanţi pot poseda şi acţiune hepatotoxică cu dereglarea proceselor de transport şi metabolism al bilirubinei libere. Întrucât aceste mecanisme ale hiperbilirubinemiei sunt determinate de alterări intrahepatice (la nivelul premicrozomal şi microzomal al ficatului) ele nu pot fi considerate ca mecanisme principale ale icterului prehepatic (hemolitic).

Manifestările. Cantitate mare de bilirubină liberă captată în ficat duce la o intensificare marcată a procesului de conjugare a bilirubinei libere. Se produce o creştere considerabilă şi a cantităţii de bilirubină conjugată (fig.9). Aceasta din urmă, eliminată împreună cu bila în intestin conduce la formarea unui surplus de urobilinogen, stercobilinogen şi stercobilină, ceea ce determină supracolorarea mareriilor fecale, icterul fiind acoluric (în urină nu se va depista acizii biliari), întrucât bilirubina liberă, conjugată cu albumina, este impermeabilă pentru filtrul renal. În schimb, în urină se va constata o cantitate mare de *urobilinoizi* (fracţia sumară de stercobibilina+urobilina) cu predominarea fracţiei de stercobilină.

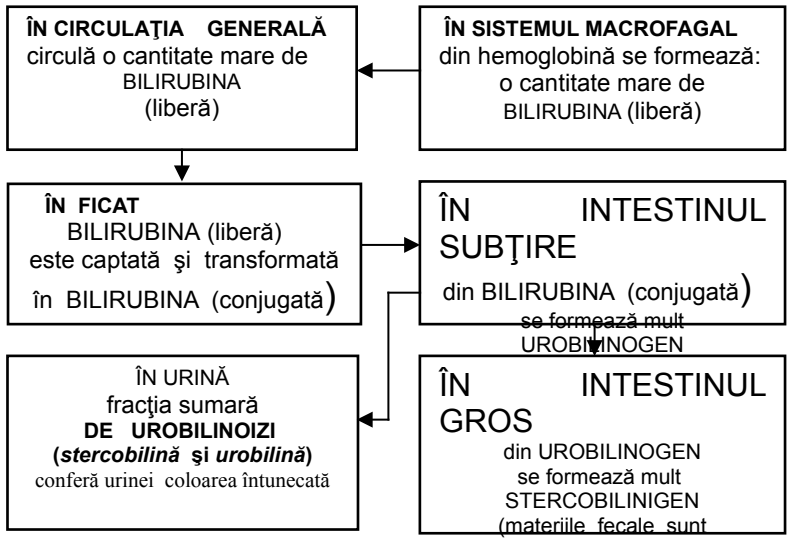

ÎN CIRCULAŢIA GENERALĂ
circulă o cantitate mare de BILIRUBINA (liberă)
ÎN SISTEMUL MACROFAGAL
din hemoglobină se formează: o cantitate mare de BILIRUBINA (liberă)
ÎN FICAT
BILIRUBINA (liberă) este captată şi transformată în BILIRUBINA (conjugată)
ÎN INTESTINUL SUBŢIRE
din BILIRUBINA (conjugată) se formează mult UROBILINOGEN
ÎN URINĂ
fracţia sumară
DE UROBILINOIZI
(stercobilină şi urobilină)
conferă urinei coloarea întunecată
ÎN INTESTINUL GROS
din UROBILINOGEN se formează mult STERCOBILINIGEN (materiile fecale sunt

Fig.36. 9. Metabolizmul pigmemţilor biliari în icterul hemolitic

Mecanismul apariţiei urobilinei în componenţa urobilinoizilor se explică prin faptul că hepatocitele, fiind suprasolicitate de conjugarea bilirubinei libere,

nu sunt capabile de a transforma întreaga cantitate de urobilinogen (circuitul hepatoenteral) în diglucuronidbilirubină şi pentdiopend, ceea ce determină pătrunderea urobilinogenului (necaptat) în circulaţia sanguină, rinichi şi eliminarea acestuia cu urina.

Icrerul hepatic (perenchimatos) este determinat de alterări complexe ale parenchimului ficatului, manifestate prin dereglarea proceselor de captare, transport, metabolism şi excreţie a pigmenţilor biliari (fig.10.), precum şi printr-o diversitate de simptome biochimice şi clinice determinate de tulburarea funcţiilor hepatocitelor alterate.

Etiologia. Factorii etiologici pot fi de origine infecţioasă (bacteriile, viruşii) şi neinfecţioasă (substanţe organice şi neorganice cu acţiune hepatotoxică, de ex., tetraclorura de carbon, arseniu, fosforul, toxinele ciupercilor otrăvitoare, unele substanţe medicamentoase - cloropromazina, steroizii, tetpaciclina, dozele mari de alcool, anticorpii, limfocitele sensibilizate etc.).

Patogenia. De menţionat că caracterul şi manifestările apărute în icterul hepatic vor depinde atât de locul unde acţionează factorul nociv, de gradul leziunii, cât şi de masa hepatocitelor alterate.

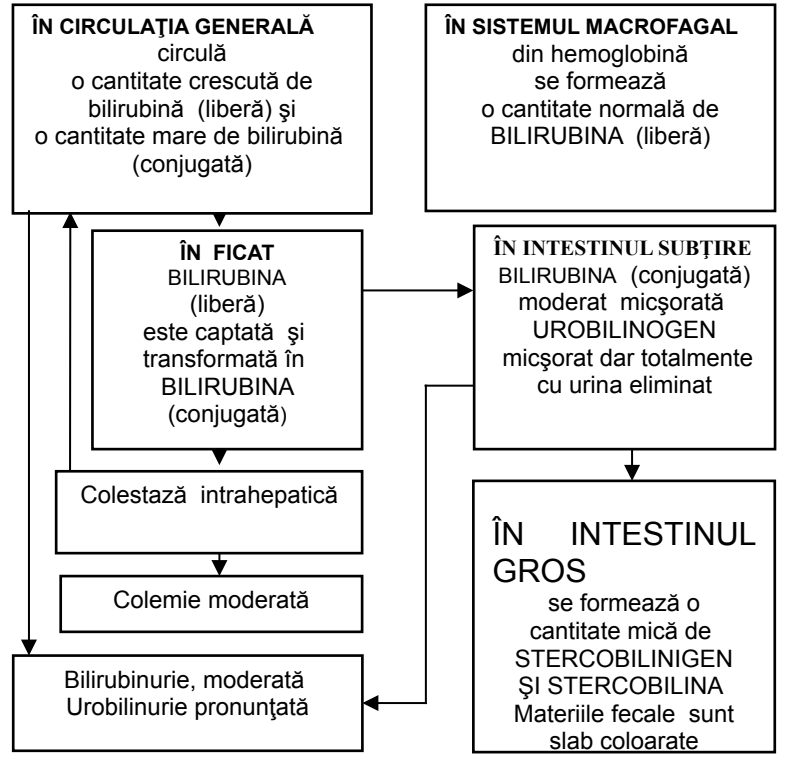


Fig.36.10. Metabolismul pigmenţilor biliari în icterul hepatic

De regulă leziunea poate începe cu schimbări în structura membranelor celulare, cu modificări ale activităţii enzimelor microzomale, fiind soldată cu distrofia celulelor hepatice (*sindromul citolitic*).

În dependenţă de locul alterării şi de originea modficărilor fiziopatologice icterul hepatic poate fi:

a) premicrozomal,
b) microzomal şi
c) postmicrozomal.

a) *Icterul hepatic premicrozomal* apare în caz de leziuni ale endoteliului sinusoidal al hepatocitelor, cu micşorarea suprafeţei de absorbţie a acestora, ceea ce conduce la scăderea capacităţii de captare şi transportare a bilirubinei libere în hepatocit. Această se explică prin sinteza diminuată a *ligandinei* - proteina Y responsabilă de captarea şi transportul bilirubinei libere. Leziunea endoteliului sinusoidal şi a microvililor polului vascular al hepatocitelor reprezintă o „disfuncţie hepatică genetic determinată" ***(sindromul Gilbert)*** cu schimbarea permeabilităţii membranei hepatocitelor. În acest sindrom, din cauza micşorării activităţii enzimei UDP-glicuronidtransferazei este parţial împiedicată pătrunderea bilirubinei libere în hepatocit. Apare o *hiperbilirubinemie moderată* (*fracţia liberă*), urina şi materiile fecale fiind normal colorate.

b) Icterul hepatic microzomal se caracterizează prin tulburarea capacităţii de conjugare a bilirubinei libere apărută ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale şi al mitocondriilor furnizătoare de energie nesesară pentru procesul de conjugare cu instalarea aşa-numitului sindrom ***Crigler-Najjar.*** În acest sindrom concentraţia bilirubinei libere din plasmă atinge valori foarte mari. În cazul în care cantitatea de bilirubină liberă în sânge atinge cifrele 200 – 300 mmol/l, ea fiind solubilă în lipide uşor trece filtrul hematoencefalic şi interacţionând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor uşor pătrunde în celulele nervoase cu instalarea *encefalopatiei bilirubinice*.

Este vorba de apariţia *icterului nuclear,* întâlnit la nou-născuţii cu deficit ereditar al glicuroniltransferazei şi caracterizat printr-o intoxicaţie foarte gravă incompatibilă cu viaţa. De menţionat că la nou-născuţi în prima săptămână de viaţă se poate constata o micşorarea temporară a activităţii glicuroniltransferazei ceea ce conduce la apariţia *icterului fiziologic tranzitoriu.*

c) Icterul hepatic postmicrozomal apare ca rezultat al alterării sistemului Golgi, a lizozomilor şi a microvililor polului biliar al hepatocitelor şi se caracterizează prin deficit de excreţie a bilirubinei conjugate.

Tulburările excreţiei bilirubinei conjugate spre capilarele biliare conduc la pătrunderea parţială a acestei fracţii în sânge (de ex., în ***sindromul Dubin-Johnson şi Rotor***). În aceste sindroame se constată *hiperbilirubinemia (*fracţia conjugată) şi *bilirubinuria.* Concomitent se micşorează cantitatea de stercobilină eliminată cu materiile fecale şi cu urina.

Prin urmare, în patogenia icterululi hepatic deosebim 3 mecanisme principale:

a) mecanismul hepatocelular, determinat de leziunea structurii cu tulburarea fincţiei hepatocitelor şi instalarea sindromului citolitic, care în sfârşit poate conduce la insuficienţa hepatică;

b) mecanismul colestatic, apărut ca rezultat al colestazei intrahepatice la nivelul hepatocitelor cu dereglarea metabolismului componenţilor bilei ceea ce poate complica sindromul citolitic. În acestă situaţie se constată bilirubinemie, în scimb este redusă eliminarea de urobilinoizi cu materiile fecale şi cu urina;

c) mecanismul enzimatic, determinat de defecte ereditare cu tulburarea activităţii sau sintezei enzimelor responsabile de metabolismul intrahepatic al bilirubinei. În aceste condiţii funcţiile ficatului, care nu depind de metabolismul pigmenţilor biliari, sunt doar parţial lezate.

Manifestările. De menţionat că în icterul hepatic orice lezare a hepatocitelor va conduce la absorbtia inversă a bilei (din căile biliare intrahepatice - în sănge) cu creşterea *bilirubinei conjugate în sânge,* mai cu seamă a monoglicuronidbilirubinei, formată în hepatocite şi prezentă în bila hepatică. Rezultă că *colemia* şi *hiperbilirubinemia* în icterul hepatic apare primar în sângele venei centrale a lobulului hepatic.

Concomitent se constată şi creşterea concentraţiei de bilrubină liberă - *bilirubinemia* (fracţia liberă), datorită activităţii reduse a glicuroniltransferazei din hepatocitele lezate.

Colemia va condiţiona evoluţia sindromului colemic, caracterizat prin mărirea concentraţiei în sânge a tuturor constituienţilor bilei: *hipercolesterolemia*, *colalemia* (prezenţa acizilor biliari în sănge) etc. De menţionat faptul că în icterul hepatic sindromul colemic este moderat în comparaţie cu cel pronunţat apărut în icterul mecanic.

Apariţia pruritului în icterul hepatic se explică nu numai prin acţiunea acizilor biliari, pătrunşi în sânge, dar şi prin acţiunea substanţelor biologic active (histaminei, serotoninei, bradikininei etc.) care sunt insuficient metabilizate şi eliminate în sânge din hepatocitele alterate.

Mai complicat este şi mecanismul *tulburării coagulabilităţii sângelui* în icterul perenchimatos, deoarece în afara acţiunii acizilor biliari de a lega ionii de Ca^{++}, intervine şi sinteza diminuată de proteine specifice (a protrombinei,

proconvertinei, accelerinei, fibrinogenului etc.), necesare în procesul hemostazei, determinând astfel apariţia *sindromului hemoragic*.

Un sămn specific în fazele incipiente ale icterului hepatic, determinat de lezarea hepatocitelor e creşterea în sânge a nivelului transaminazelor hepatice – *alaninaminotransferazei* şi *aspartataminotransferazei* ieşite din hepatocite prin membrana celulară alterată.

Culoarea brună a urinei în icterul hepatic se explică prin *bilirubinurie* (bilirubina conjugată permeabilă pentru filtrul renal) şi cantitatea mare de *urobilinoizi* (stercobilină+urobilină) în urină cu predominarea fracţiei de *urobilină,* în timp ce *stercobilina* în urină se va constata în cantităţi infime.

Urobilinuria exagerată în icterul hepatic apare în rezultaul perturbării procesului de transformare a urobilinogenului (circuitului hepatoenteral). Acastă perturbare se constată chiar în faza iniţială a hepatitei acute virotice. Urina supracolorată în primele ore de boală reprezintă un simptom specific esenţial în diagnosticul precoce al hepatitei acute.

De menţionat că în icterul hepatic cantitatea de bilă excretată în duoden e diminuată; apare *hipocolia* (micşorarea cantităţii de bilă evacuată în duoden), tulburările digestive fiind mai puţin exprimate decât în *acolie* (lipsa evacuării belei în duoden), apărută în icterul mecanic.

În schimb, modificările inflamator-degenerative în această formă de icter sunt mai pronunţate, ceea ce determină dereglarea tuturor funcţiilor hepatice, mai cu seamă a metabolismului intermediar lipidic, proteic, glucidic etc.

Icterul posthepatic (mecanic) este determinat de creşterea nivelului de bilirubină conjugată în sânge în rezultatul obstrucţiei, comprimării sau obturării căilor biliare, cu instalarea sindroamelor de colestază şi colemie. Obstrucţia, comprimarea sau obturarea căilor biliare pot fi condiţionate fie de formarea de calculi în vezicula şi căile biliare, de ex., în colelitiază, fie de tumori ale glandei pancriatice, sau de procese inflamatoare ale căilor biliare.

În aceste circumstanţe este împiedicată pătrunderea bilei în duoden, iar lipsa bilei din intestin (*acolia*) mai cu seamă a sărurilor acizilor biliari conduce la dereglarea activităţii lipazei pancreatice, la diminuarea procesului de scindare, emulsionare şi absorbţie a lipidelor cu instalarea sinroamelor de *maldigestie, malabsorbţie a grăsimelor,* cu apariţia *steatoreei* etc. Mai mult ca atât, evcuarea insuficientă a bilei în icterul mecanic va conduce la acumularea bilei în căile biliare cu instalarea *colestazei*. În rezultatul colestazei are loc dilataţia ductililor şi capilarelor biliare, cu reîntoarcerea şi pătrunderea inversată a bilei concentrate din vezicula biliară şi căile biliare extrahepatice în căile biliare intrahepatice, spaţiul Disse, în căile limfatice şi apoi în torentul circulator cu apariţia *sindromului colemic.*

În rezultaul colemiei în sânge pătrunde împreună cu bila toţi constituienţii acesteia. Se constată creşterea conţinutului de bilirubină congugată, colesterol, acizi biliari conjugaţi, fosfataza acidă, etc. Acizii biliari provoca bradicardia şi starea colaptoidă, iar prin excitaţia terminaţiunilor nervoase ale pielii se explică apariţia pruritului (fig.11).

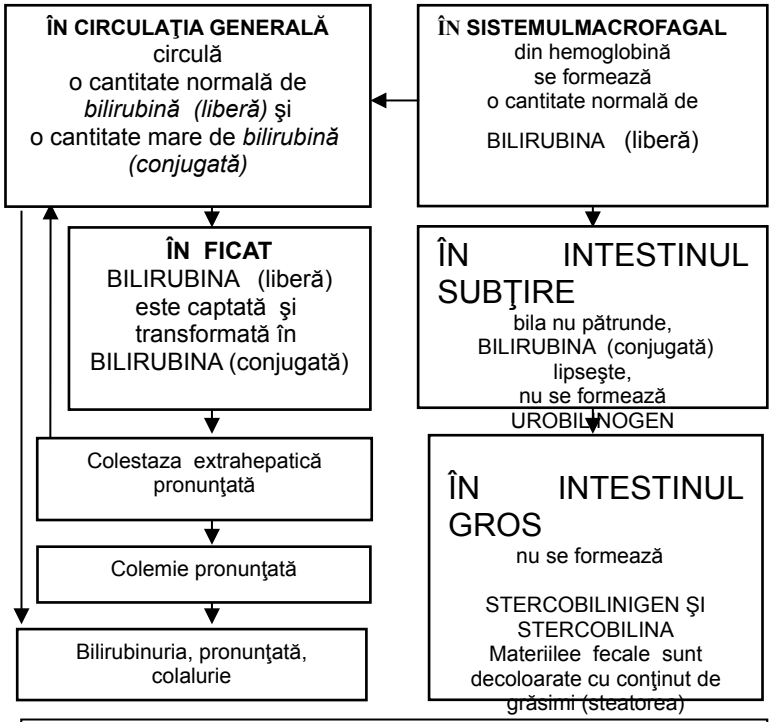


Fig.36.11. Metabolismul pigmenţilor biliari în icterul mecanic

Acizii biliari acţionează toxic şi asupra sistemul nervos central, micşorând activitatea neuronilor inhibitori ai creierului, ceea ce determină excitaţia

exagerată ce alternează cu depresiunea, somnolenţa ziua şi insomnia noaptea etc. Deoarece acizii biliari leagă uşor ionii de Ca^{++}, ei vor interveni şi în mecanismul *tulburării coagulabilităţii* sângelui.

De reţinut de asemenea că din cauza deficitului de absorbţie a vitaminei K apar tulburări de coagulabilitate prin deficit de protrombină (*hipoprotrombinemie*) cu instalarea *sindromului hemoragic*. Creşterea nivelului de colesterol în sânge (*hipercolesterolemia*) conduce la depozitarea acestuia în epidermis cu apariţia aşa-numitelor *xantoame*.

Pe fondalul acoliei, are loc reducerea activităţii lipazei, tripsinei, amilazei cu dereglarea digerării protidice şi celei glucidice, decolorarea materiilor fecale (lipseşte stercobilina),.

În lipsa acizilor biliari poate să apară şi disbacterioza care contribuie la intensificarea proceselor fermentative, iar ca rezultat apare meteorismul, slăbeşte perestaltismul intestinal, ceea ce duce la instalarea *constipaţiei.* Uneori constipaţia poate fi alternată cu *diareea* din cauza slăbirii proprietăţilor bactericide ale bilei. În urină se constată *bilirubinurie* şi cantităţi mari de acizi biliari (*hipercolalurie*).

În cazul în care staza biliară este de lungă durată, ea poate determina şi apariţia colestazei intrahepatice cu creşterea constituienţilor bilei în hialoplasma hepatocitului, provocând unele tulburări de metabolism. De ex., pot fi inhibate procesele oxidative şi sinteza de ATP hepatic, iar paralel poate fi stimulat consumul legăturilor fosfatmacroergice.

Acizii biliari reţinuţi acţionează direct asupra reticulului endoplasmatic. Pigmenţii biliari, acţionând prin competiţie pentru energie, inhibă sintezele enzimatice. În asemenea condiţii icterul mecanic se poate asocia cu cel hepatic cu o evoluţie mai gravă, uneori cu tendinţa de a evolua în insuficienţa hepatică.

36.7. Litiaza biliară

Colelitiaza reprezintă formarea de calculi în căile biliare cu preponderenţă în vezicula biliară. De regulă, calculii biliari sunt constituiţi din colesterol, pigmenţi biliari, săruri de calciu etc. Deosebim: *a*) *calculi colesterinici, b) bilirubinici şi c) micşti*.

a) *calculii colesterinici radiari* au volumul mic, forma ovală cu suprafaţă regulată sau uşor rugoasă. Se pot constata în absenţa inflamaţiei şi sunt radiotransparenţi. La tăierea transversală a calculului se obsevă centrul cristalizat constituiit din pigmenţi şi săruri de calciu, iar la periferie calculul este haşurat cu linii radiare.

b) calculii bilirubinici apar în staza biliară, au culoarea întunicată, volumul mai mic decât la cei colesterinici, cu suprafaţa neregulată. Se pot constata în prezenţa inflamaţiei, sunt multipli şi radioopaci. De menţionat că calculii bilirubinici fără conţinut de colesterol se întâlnesc foarte rar, ceea ce explică rolul premordial al colesterolului în formarea de calculi biliari.

c) calculi micşti, constituiiţi din colesterol, bilirubinat de calciu şi bicarbonat de calciu. Se constată mai frecvent în vezicula biliară, sunt multipli, neregulaţi, având o suprafaţa riguroasă, uniori şlefuită. Apar în rezultatul inflamaţiei veziculei şi căilor biliare şi sunt radioopaci. Foarte rar se întâlnesc calculii biliari de culoare albă, foarte duri, formaţi din masele proteice, rămăşiţe celulare îmbibate cu sărurile de calciu. De regulă, sunt rezultatul modificărilor inflamatorii în căile biliare.

Etiologia şi patogenia. E ştiut faptul că în bilă acizii biliari menţin colesterolul în starea lichidă. Micşorarea concentraţiei acizilor biliari în bilă este elementul litogen principal, care conduce la înstabilitatea colesterolului în soluţia coloidală a bilei şi la sedimentarea acestuia.

Diminuarea acizilor biliari în bilă se constată în caz de inflamaţii datorită exsudatului inflamator, bogat în albumine cu sarcină electronegativă, în caz de infecţii care pot produce modificări ale pH-ului şi a încărcăturii electrice a coloizilor din bilă, în rezultatul stazei biliare, hipercolesterolemie etc.

În asemenea circumstanţe se micşorează solubilitatea acizilor graşi, bilirubinatului de calciu şi bicarbonaţilor de calciu, ceea ce favorizează sedimentarea colesterolului şi formarea de calculi biliari.

36.8. Dereglarea funcţiei antitoxice a ficatului

Biotransformarea reprezintă funcţia de protecţie chimică a ficatului (denumită şi *funcţia antitoxică,),* efectuată în hepatocite prin intermediul sistemului enzimatic al reticului endoplasmatic agranulocitar şi mitocondriilor. Funcţia antitoxică este destinată detoxificării substanţelor toxice de origine endo- şi exogenă.

Reacţiile biochimice ce stau la baza biotransformării sunt foare variate.

Prin intermediul proceselor de glicurono- şi sulfoconjugare, acetilare, metilare, decarboxilare, dezaminare, oxidare, reducere ş.a., hepatocitele transformă metaboliţii toxici, substanţele hepatotoxice în produşi netoxici sau mai puţin toxici, eliminaţi din organism cu materiile fecale şi cu urina.

De ex., amoniacul – metabolit foatre toxic este detoxifiat în ficat prin intermediul aşa-numitei sinteze protectoare a ureei.

Metaboliţii toxici de tipul indol, fenol, scatol sunt supuşi procesului de sulfoconjugare. Bilirubina liberă, prin procesul de glicuronoconjugare, este transformată în bilirubina conjugată. Compuşii conjugaţi sunt inofensivi şi se elimină cu urină.

În ficat sunt metabolizaţi hormonii corticoizi (până la 17-cetosteroizi), hormonii tiroidieni, hormonii androgeni şi estrogeni (gonadici şi suprarenali), aldosteronul şi hormonul antidiuretic, pigmenţii şi acizii biliari, o serie de substanţe presoare şi depresoare, histamina şi acetilcolina, substanţele provenite din putrefacţia intestinală, unele medicamente – sulfamidele, analgeticele antibioticele etc.

De menţionat că în procesul de biotransformare unii compuşi netoxici sau puţin toxici pot devini mai toxici. De ex., sulfanilamidele supuse în ficat procesului de acetilare devin mai puţin solubile si uşor sunt sedimentate în căile urinare ceea ce conduc la dereglarea funcţiilor rinichilor. Mai toxic pentru bolnavii cu boli hepatice e consumul de alcool etilic, întrucât oxidarea acestuia în ficatul alterat se soldează cu formarea în cantităţi mari a unui metabolit foarte toxic - *aldehida acetică* care din cauza blocării procesului de oxidare a grupelor aminice nu se trasformă în acid acetic.

De reţinut că celulele hepatice posedă şi capacitatea de a capta selectiv din sânge şi de a elimina prin bilă unele substanţe străine ne fiind supuse transformărilor biochimice. De ex., celulele *Kupffer* captează din sânge diferiţi coloranti, substanţe coloidale, fiind apoi eliminate prin bilă, deoarece ele sunt impermeabile pentru filtrul renal.

Mai mult ca atât, celulele Kupffer, prin intermediul fagocitozei active înlătură din sânge diferiţi agenţi infecţioşi, substanţe corpusculare, complexele antigen-anticorp, fragmentele celulare necrotizate, etc., fapt ce explică rolul funcţiei imune protectoare a acestor celule (denumite şi macrofage fixate ale ficatului, celule stelate ale ficatului, reticuloendoteliocite).

Prin urmare, în insuficienţa hepatică invadarea organismului cu metaboliţi toxici, cu substanţe hepatotoxice este cauzată şi de biotransformarea insuficientă a ficatului caracterizată prin:

- dereglarea catabolismului hormonilor steroizi (diminuarea nivelului de 17-cetosteroizii în urină, în schimb în sânge va creşte nivelul de corticosteroizi cu manifestări clinice asemănătoare celor din sindromul Cushing - striuri ale pielii, faţa mongoloidă, hirsutism etc.);
- acumularea în sânge a metaboliţilor toxici (amoniacului, neiromediatorilor falşi, aldehidei acetice, fenolului, scatolului, indolului, etc. cu instalarea apariţia comei hpatice;
- tulburarea metabolizării ADH-lui şi aldosteronului cu retenţia de apă şi tendinţă la edem interstiţial generalizat;
- tulburarea detoxificării hormonilor estrogeni, ceea ce determină la bărbaţi atrofie testiculară, sterilitate, ginecomastie, depilare etc;
- blocarea metilazelor, urmată de diminuarea sintezei creatinei, adrenalinei, metilnicotinamidei, acetilcolinei şi soldată cu tulburări în transmiterea sinaptică neuromusculară;
- reducerea sintezei acidului hipuric din acid benzoic şi glicocol;
- incapacitatea ficatului de a neutraliza excesul de histamină cu apariţia hipotensiunei, vasodilataţiei capilare, exsudaţiei, precum şi pruritului.

Aşadar, tulburările funcţiei antitoxice, apărute în insuficienţa hepatică vor determina o acumulare a produşilor de degradare metabolică şi o incapacitate parţială sau totală a ficatului de a-i neutraliza, generând modificări la diferite niveluri: molecular, celular, tisular, la nivel de organ ceea ce determină variata expresie clinică a insuficienţei hepatice, inclusiv şi a comei hepatice cu prăbuşirea tuturor funcţiilor ficatului.

36.9. Coma hepatică

Din punct de vedere patogenetic se disting trei tipuri de come hepatice:

- *comă hepatocelulară*, în care mianifestările clinice sunt rezultatul tulburărilor profunde ale funcţiei hepatocitelor datorită unor leziuni grave ale acestora;

- *coma amoniacală* din encefalopatia portocavă şi
- *coma prin tulburări hidroelectrolitice*.

Patogenia. Manifestările clinice din cursul comei hepatice sunt o consecinţă a produşilor toxici care acţionează la nivelul celulelor organismului în general şi al celulelor nervoase în special. Un rol deosebit se acordă NH_3 şi produşilor toxici din intestin. Datorită anastomozelor portocave, frecvent întâlnite în insuficienţele hepatice (în special cele cirotice), NH_3 şi ceilalţi produşi toxici din intestin ocolesc ficatul pătrunzând direct în circulaţia generală şi de aici în structurile celulare.

Toxicitatea amoniacului este în funcţie de concentraţia lui celulară şi mai puţin de cea sanguină, existând o toleranţă individuală pentru acest neurotoxic ce depinde, printre altele, de starea funcţională anterioară a SNC.

Tubul digestiv este sediul principal de formare a NH_3 care rezultă din hidroliza bacteriană a ureei.

O parte din NH_3 este absorbit la nivelul mucoasei intestinale şi transportat prin intermediul sângelui port la ficat unde este extras şi stocat cu glutamină până când este utilizat în sinteza ureei sau a proteinelor.

Ficatul are şi capacitatea de a elibera amoniac în cursul degradării compuşilor azotaţi şi a dezaminării aminoacizilor.

Organismul poate neutraliza NH_3 prin două căi metabolice:

- ciclul ornitin care neutralizează amoniacul formând uree;

-ciclul glutamic care neutralizează NH_3 formând glutamină; vezi si fig.12.

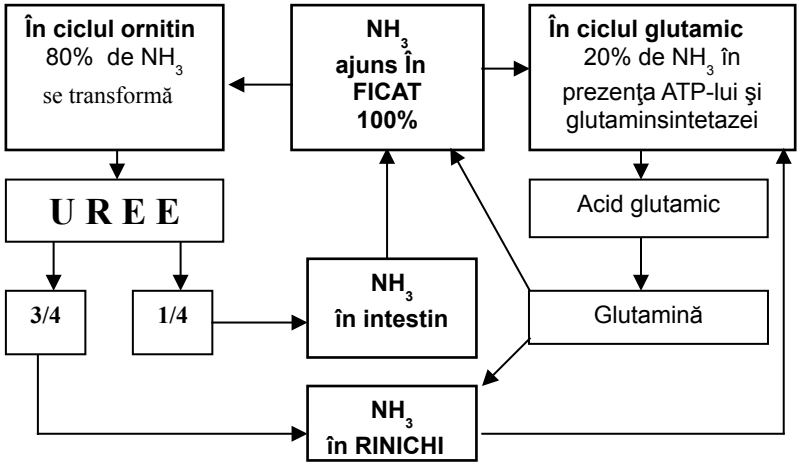


Fig.36.12. Circuitul schematic al NH_3 în organism

În insuficienţa hepatică o parte din NH_3 intestinal ocoleşte ficatul, înclusiv ocoleşte şi aceste două cai metabolice care neutralizează amoniacul. Se realizează astfel o *hiperamoniemie* cu acţiune toxică asupra sistemului nervos central.

În mod normal la nivelul celulei nervoase NH_3 este transportat prin intermediul acidului glutamic, care captându-1 reversibil îl transformă în glutamină.

Cantitatea mărită de NH_3 din insuficienţa hepatică, solicită la un moment dat întreaga rezervă de acid glutamic. Apare necesitatea de a sinteza cantităţi mărite de acid glutamic, care poate fi realizată pe seama acidului alfacetoglutaric. Astfel, acidul alfacetoglutaric este sustras din ciclul Krebs.

Devierea acidului alfacetoglutaric duce la:

- scăderea acizilor tricarboxilici din ciclul acidului citric;
- acumularea de piruvat şi lactat;
- reducerea consecutivă a consumului de oxigen;
- scăderea ATP-lui din cauza creşterii sintezei de glutamină;

În final, sustragerea acidului alfacetoglutaric în afara ciclului acidului citric, conduce la dereglarea echilibrului ciclului Krebs cu diminuarea fosforilările oxidative şi metabolismul cerebral în genere.

Pe lângă NH_3 mai sunt şi alţi factori care participă la lezarea neuronului şi care explică astfel patogenia comei hepatice. În aceste condiţii la intoxicaţia amoniacală se adaugă aminele biogene, acizii graşi cu lanţuri scurte, dereglările metabolismului proteic (hipoalbuminemia), tulburările coagulării, cetoacidoza, modificările echilibrului acidobazic, modificările electrolitice, hiperlactacidemia, hiperpiruvicemia, hipertensiunea portală precum şi perturbarea tuturor celorlalte verigi ale metabolismului intermediar, realizând în ansamblu tabloul dinamic al comei hepatice. (v. şi “Coma” v.I. p.471).

37. FIZIOPATOLOGIA RINICHIULUI

37.1. Dereglările filtraţiei glomerulare
37.2. Dereglările reabsorbţiei canaliculare
37.3. Dereglările secreţiei tubulare
37.4. Dereglările evacuării urinei
37.5. Dereglările funcţiei endocrine a rinichilor.
37.6. Insuficienţa renală.

Funcţia principală a rinichiului este mentinerea homeostaziei mediului intern şi anume a homeostaziei hidrice, volemice şi homeostaziei hemocirculaţiei, homeostaziei electrolitice (concentraţia în lichide a ionilor de Na, K, Ca, Mg, Cl, fosfaţi), presiunii osmotice, echilibrului acidobazic (concentraţia ionilor de hidrogen). Rinichii participă în metabolismul proteic, glucidic, lipidic, incretă renina, chinine, eritropoetine, prostaglandine şi 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)2D3). Prin eliminarea urinei rinichii menţin concentraţia optimă în mediul intern a metaboliţilor intermediari şi finali.

Multiplile funcţii ale rinichilor sunt efectuate de structurile specializate ale nefronului - unităţii morfofuncţionale de bază a rinichiului. Principalele procese prin care nefronul efectuează funcţiile homeostatice sunt filtraţia glomerulară, reabsorbţia canaliculară, secreţia canaliculară, evacuarea urinei prin căile urinifere, secreţia endocrină de substanţe biologic active.

Nefronii constău din arteriola aferentă, care se ramifică în cca 50 capilare paralele, formând glomerulul renal. Capilarele glomerulului confluează în arteriola eferentă, care ulterior se ramifică dinou în capilare. Doar capilarele formate din arteriola eferentă confluează în venule. Capilarele glomerulare sunt acoperite de un strat de celule, care formează capsula Bowman, care la rându-i trece în tubul proximal. În cavitatea capsulei Bowman are loc filtraţia lichidulu din capilarele glomerulare.

Tubul proximal continuă în ansa Henle, situată adânc în parenchimul rinichiului, unele anse ajungând până la suprafaţa medularei renale. Fiecare ansă este alcătuită dintr-o porţiune descendentă şi una ascendentă. Pereţii porţiunii descendente şi a jumătăţii iniţiale a celei ascendente sunt foarte subţiri şi din acest motiv segmentul este numit segmentul subţire al ansei Henle. Restul porţiunii ascendente a ansei Henle care se îndreaptă din nou spre corticală are pereţii groşi ca şi celelalte porţiuni ale tubului urinifer; această parte a ansei Henle este denumită segmentul îngroşat al porţiunii ascendente.

La nivelul cortexului mai mulţi tubi distali confluează şi formează tubul colector cortical, care se întoarce din nou de la stratul cortical la cel medular, devenind tub colector medular, numit simplu tub colector.

Întregul sistem tubular al rinichilor este înconjurat de o reţea de capilare provenite din arteriola eferentă şi denumită peritubulară. Cea mai mare parte a capilarelor reţelei peritubulare înconjoară tubii proximali, distali şi colectorii corticali. Din porţiunile mai profunde a reţelei peritubulare se desprind ramuri capilare lungi, numite vasa recta, ce intră adânc în stratul medular însoţind ansele Henle, iar ulterior se varsă în venele corticale.

37.1. DEREGLĂRILE FILTRAŢIEI GLOMERULARE

Filtraţia glomerulară reprezintă procesul de filtrare a lichidului din capilarele glomerulare în cavitatea capsulei Bowman prin filtrul renal. Lichidul care se flitrează prin glomerul în capsula Bowman este numit ultrafiltrat glomerular.

Filtrul renal este constituit din trei straturi suprapuse. Primul strat al filtrului renal este format de endoteliul capilar străpuns de numeroşi pori cu diametrul de 50-100 nm, prin care nu pot trece doar celulele sanguine. Al doilea strat este membrana bazală, constituită dintr-o reţea tridimensională de glicoproteine înconjurate de matricea intercelulară; membrana bazală posedă o sarcină polianionică negativă. La microscopia electronica membrana bazală apare uniformă şi, probabil, prezintă o sită fină, ce reţine proteinele plasmatice cu masa moleculară mare. Al treilea strat este cel mai fin filtru constituit din epiteliul capsulei Bowman, care în locurile de contact cu capilarele glomerulare formează numeroase "picioruşe", de unde vine şi denumirea lor de podocite. Prin împletirea acestor "picioruşe" se formează fante intercelulare cu dimensiunile de 20-50 nm umplute cu sialoproteină. Glicocalixul micşorează şi mai mult permeabilitatea filtrului renal, lăsând să treacă doar macromoleculele

cu raza de 1,5 – 4,5 nm. Luând în consideraţie faptul, că glicocalixul are încărcătură negativă el prezintă un filtru selectiv mult mai drastic pentru proteinele plasmatice polianionice (încărcate negativ), decât pentru cele neutre sau încărcate pozitiv. Aceasta explică reţinerea selectivă în sânge a albuminelor. Selectivitatea permeabilităţii filtrului renal depinde de caracteristicele substanţelor care filtrează: de masa moleculară, încărcătura electrică şi configuraţia sterică a moleculelor, starea lor de hidratare, vâscozitatea plasmei, gradientele presiunilor hidrostatice şi coloidosmotice transcapilare şi gradientele de concentraţie ale substanţei pe cele două feţe ale filtrului renal. Substanţele cu masa moleculară de până la 5200 filtrează la fel de uşor ca şi apa, dar din proteinele cu masa moleculară de 69000 filtrează doar 0,5% din numărul de molecule. Putem considera că membrana glomerulară este aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatice , dar are o permeabilitate foarte mare pentru toate substanţele micromoleculare dizolvate în plasmă. Filtratul glomerular are aproape aceeaşi compoziţie ca şi lichidul care filtrează în interstiţii prin porţiunea arterială a capilarului - nu conţine celule sanguine, practic nu conţine proteine (doar 0,03% proteine), conţine substanţe micromoleculare organice şi anorganice în concentraţie practic egală cu concentraţia acestora în plasma sanguină. Ultrafiltratul plasmei sanguine din cavitatea capsulei Bowman poartă denumirea de urină primară.

Filtrarea glomerulară este un proces fizic, determinat de interacţiunea următoarelor forţe: presiunea hidrostatică intraglomerulară, presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare şi presiunea intracapsulară.

Rezultanta interacţiunii dinamice a celor trei forţe determină *presiunea efectivă de filtrare* (PEF)**,** care se poate calcula după formula

PEF= Ph- (Po* + *Pc), în care:

Ph - presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare (cca 70% din valoarea presiunii arteriale sistemice - 70-80 mmHg); Po - presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatice din capilarele glomerulare - cca 25 mmHg;

Pc- presiunea intracapsulară determinată de presiunea intrarenală creată de capsula fibroasă inextensibilă a organului şi de presiunea ultrafiltratului (cca 10 mmHg).

Calculată astfel presiunea efectivă de filtrare variază în limitele de 30-40 mmHg.

Volumul sumar al fitratului a doi rinichi constituie 125 - 130 mililitri pe minut, ceea ce corespunde unei cantităţi de 170- 180 litri de filtrat glomerular în 24 ore. Acest volum este rezultatul filtrării a 1000- 1500 litri de sânge care trece zilnic prin rinichi.

Debitul filtrării glomerulare rămîne în mod normal constant, datorită mecanismelor de autoreglare. Debitul filtrării glomerulare influenţează şi procesele de reabsorbţie canalicularîă. Astfel la un debit de filtrare foarte scăzut lichidul tubular va traversa tubii uriniferi atât de lent încât practic se va reabsorbi în totalitate şi rinichii nu vor mai fi în stare să elimine substanţele reziduale. La un debit de filtrare mărit fluidul va trece atât de rapid prin tubi încât nu se vor putea reabsorbi substanţele necesare organismului.

Până în prezent nu există metode de detreminare directă a valorii filtratului glomerular. Acesta se determină indirect, cu ajutorul metodelor clearance. Clearance-ul este volumul de plasmă depurat în fiecare minut de ambii rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanţe ce corespund următoarelor cerinţe:

trec liber prin filtrul renal;
sunt biologic inerte;
nu se reabsorb şi nu se secretă prin tubii uriniferi;
nu se metabolizează şi nu se depozitează în rinichi sau în alte organe;
nu sunt toxice şi nu inflienţează funcţiile renale;
pot fi dozate cu precizie în sânge şi urină.

Substanţa care indeplineşte aceste condiţii este inulina - un polizaharid vegetal cu greutatea moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

Vp = Cu x Vu / Cp, unde:

Vp - volumul de plasmă în ml epurat timp de un minut (clearance-ul); Cu- concentraţia inulinei în urină, mg./dl;

Vu- volumul de urină, ml/ min; Cp - concentraţia inulinei în plasmă, mg/dl. Astfel calculat, clearance-ul normal este egal cu 125- 130 ml/ min. Micşorarea clearance-ului denotă micşorarea capacităţii de filtrare a glomerulilor renali.

Filtraţia glomerulară poate suferi modificări cantitative şi calitative. Modificările calitative constituie devierile concentraţiei substanţelor filtrate în urina primară sau apariţia în urină a substanţelor, care în normă nu se filtrează.

Din modificările cantitative face parte intensificarea sau diminurea vitezei de filtraţie şi respectiv a volumului filtratului.

Filtraţia glomerulară poate fi influenţată de factori renali şi extrarenali. La rândul lor factorii extrarenali pot fi suprarenali şi subrenali.

Micşorarea filtraţiei glomerulare

Din *factorii suprarenali* ce micşorează filtraţia glomerulară fac parte:

1) hipotensiunea arterială sistemică, chiar cu păstrarea presiunii arteriale în limitele eficienţei autoreglării; scaderea presiunii arteriale sub 70 mm Hg (şoc de diferită geneză, insuficienţă circulatorie cardiacă, insuficienţă vasculară, deshidratare, hemoragii) este însoţită de scăderea presiunii efective de filtraţie şi a debitului sanguin renal cu sistarea filtraţiei glomerulare. (De menţionat, că în patogenia anuriei în cadrul şocului are importanţă şi alterărea ischemică a rinichiului, iar în insuficienţa cardiacă decompensată se tulbură refluxul venos, ceea ce favorizează edemul parenchimului renal cu creşterea presiunii intrarenale şi respectiv descreşterea presiunii efective de filtraţie);

2) obstruarea, compresia sau obliterarea arterelor renale (tromboză, embolie, ateroscleroză) cu micşorarea debitului sanguin renal, a presiunii intracapilare şi micşorarea presiunii efective de filtraţie;

3) hipertonusul sistemului simpatoadrenal, hipersecreţia de catecolamine medulosuprarenaliene sau excitarea aparatului simpatic renal, hipersecreţia de renină, care conduc la constricţia arteriolei aferente a glomerulului renal, scăderea presiunii intracapilare şi reducerea presiunii efective de filtraţie;

4)micşorarea lumenului arteriolei aferente (boala hipertensivă, arteriolosclerozã) diminuează debitul sanguin glomerular, scade presiunea intracapilară şi consecutiv reduce presiunea efectivă de filtraţie;

5)mărirea presiunii coloidoosmotice a sângelui (deshidratări, administrarea preparatelor proteice) micşorează filtraţia glomerulară prin micşorarea presiunii efective de filtraţie. (Procesele patologice suprarenale ce afectează filtraţia glomerulară - V. capitolele respective în “Fiziopatologie medicală”, vol.I)

Din *factorii intrarenali* ce micşorează filtraţia glomerulară fac parte:

micşorarea masei nefronilor funcţionali cu reducerea ariei de filtrare (procese inflamatoare, necroza, nefrectomia, hidronefroza);

cauze intraglomerulare ce reduc debitul sanguin glomerular (proliferarea endoteliului capilarelor şi celulelor mezangiale cu îngustarea lumenului vaselor);

sclerozarea glomerulilor şi scoaterea acestora din procesul de filtraţie;

îngroşarea membranelor bazale ca rezultat al precipitării complexelor imune ceea ce împiedică filtraţia;

în bolile colagenice sistemice, vasculite generalizate. (Procesele patologice intrarenale ce afectează filtraţia glomerulară - V. mai jos)

Cauzele *subrenale* sunt factorii, care crează dificultăţi în calea evacuării urinei prin căile urinare:

nefrolitiaza;

obstrucţia sau strictura ureterelor si a uretrei;

hipertrofia prostatei. (Procesele patologice subrenale ce afectează filtraţia glomerulară - V. mai jos)

Obstacolul de lungă durată în calea evacuării urinei conduce la creşterea presiunii în capsula Bowman cu scăderea considerabilă a filtraţiei glomerulare până chiar la sistarea filtraţiei.

Consecinţele finale ale scăderii filtraţiei este oliguria (oliguria critică incompatibilă cu viaţa este micşorarea cantităţii de urină eliminată sub 400 ml în 24 ore), dishomeostaziile generale (hiperhidratarea, hipernatriemia, hiperkaliemia, acidoza, hiperazotemia.

Creşterea filtraţiei glomerulare

Cauzele posibile ale creşterii filtraţiei glomerulare sunt:

dilatarea arteriolei aferente ceea ce conduce la creşterea presiunii intracapilare, a presiunii efective de filtraţie şi sporeşte cantitatea de filtrat (de ex., în stadiul de ridicare a temperaturii în febră);

constricţia arteriolei eferente concomitent cu tonusul normal al arteriolei aferente, ceea ce conduce la creşterea presiunii intracapilare (la administrarea dozelor mici de adrenalină, în stadiul incipient al bolii hipertensive);

creşterea presiunii arteriale sistemice peste valoarea de 200 mmHg, ceea ce depăşeşte limita de autoreglare a presiunii în capilarele glomerulare şi conduce la sporirea proporţională a volumului filtratului glomerular şi a cantităţii de urină eliminată;

hipoproteinemie absolută (inaniţie, insuficienţa hepatică, proteiunurie masivă) sau relativă (hiperhidratări, resorbţia edemelor) cu scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui şi respectiv cu mărirea presiunii efective de filtraţie.

Consecinţa finală a măririi filtraţiei glomerulare poate fi (în funcţie de reabsorbţia canaliculară) poliuria, care la rându-i conduce la deshidratare şi dishomeostazii electrolitice.

Modificările calitative ale filtratului glomerular

Modificările calitative ale filtratului glomerular ţin de compoziţia lui chimică.

Proteinuria glomerulară. Proteinele din urina primară sunt de origine plasmatică şi sunt determinate de creşterea permeabilităţii filtrului renal ca consecinţă a proceselor alterative, inflamatorii sau degenerative (nefropatii glomerulare), a hipoxiei nefronului (insuficienţa cardiocirculatorie, compresia rinichiului sau torsiunea pedicululului renal).

Gradul alterării filtrului renal corelează cu permeabilitatea şi pierderea selectivităţii, ceea ce se traduce prin creşterea masei moleculare şi cantităţii totale de proteine filtrate. Astfel, rinichii sănătoşi filtrează în 24 ore 5-30 grame de proteine cu masa moleculară mică, care ulterior sunt reabsorbite în tubii renali aproape totalmente, iar proteinuria fiziologică constituie nu mai mult de 100mg/24 ore.

Leziunile glomerulare uşoare determină proteinurii selective, în care albuminele reprezintă 85% din proteinuria totală, iar restul - globuline cu masa moleculară mică (alfa 1-globuline, siderofilină). Leziunile glomerulare grave antrenează proteinurii masive, neselective cu prezenţa în urină a transferinei, IgG, IgM şi β-lipoproteine. Se consideră că nu există corelaţie directă între selectivitatea şi valoarea cantitativă a proteiuriei. Proteinuria selectivă este frecvent întâlnită în sindromul nefrotic cu glomerulii aparent normali sau cu leziuni minime.

Substratul morfologic al proteinuriilor îl constitue leziunile focale sau difuze ale membranei bazale, însă gradul afecţiunii nu corelează cu selectivitatea sau valoarea proteinuriei.

După modul de manifestare proteinuriile glomerulare sunt intermitente şi permanente. Proteinuriile glomerulare intermitente sunt induse de modificările hemodinamicii renale: pe de o parte, scade fluxul sanguin şi consecutiv filtratul glomerular cu creşterea permeabilităţii membranei bazale glomerulare, iar pe de altă parte, diminuează mecanismele de reabsorbţie tubulară a proteinelor ca urmare a reducerii fluxului sanguin peritubular. După atare mecasnism patogenetic se dezvoltă proteinuria ortostatică şi lordotică, proteinuria la frig, proteinuria de stază.

Proteinuriile glomerulare permanente au substrat organic determinat de procesul patologic respectiv (glomerulonefrite acute şi cronice, amiloidoze, diabet zaharat, colagenoze).

Hematuria

În condiţii fiziologice cu urina se elimină pînă la 2000 eritrocite într-un minut, iar depăşirea acestui număr constituie fenomenul patologic denumit hematurie. Semnificativ, hematuria poate fi provocată de numeroase afecţiuni generale (boli infecţioase acute şi cronice, insuficienţă hepatică, colagenoze, avitaminoze), afecţiuni renale (nefrite acute şi cronice, nefrolitiaza, nefrocalcinoza, oxaloza, tuberculoza, hidronefroza, infarctul renal, traumatisme lombare), afecţiuni ale căilor urinare (litiaza vezicouretrală, tumori maligne şi benigne, polipi vezicali, malformaţii vezicouretrale etc).

Hematuriile de origine glomerulară se caracterizează prin asociere cu cilindrii hematici. Mecanismul fiziopatologic ale hematuriilor glomerulare constă în diapedeza eritrocitelor prin filtrul renal hiperpermeabilizat.

Leucocituria glomerulară

Leucocituria este un semn general ale afectiunilor renale şi a tractului urinar, fiind întîlnită mai frecvent în infecţia căilor urinare şi mai rar în procesele degenerative renale sau în glomerulonefrite. Leucocituria asociată cu hematurii şi cilindrurii este de regulă de origine glomerulară. Ea se explică prin diapedeza abundentă a leucocitelor prin membrana filtrantă în cadrul glomerulonefritei cu componentă exudativă. Leucocituria mai mare de 100 în câmpul de vedere al microscopului se numeşte *piurie.*

Lipuria glomerulară

Lipuria reprezintă prezenţa în urină a diferitor fracţii de lipide. Lipuria este consecinţa tulburărilor metabolice generale în cadrul sindromului nefrotic şi a degenerescenţei lipidice a epiteliului tubular.

Procese patologice intrarenale ce alterează filtraţia glomerulară.

Glomerulonefritele acute. Glomerulonefrita este inflamaţia în focar sau difuză a glomerulilor renali.

Cauzele glomerulonefritelor pot fi factorii biologici (bacterii - streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica; virusul hepatitei B sau C, HIV**,** rujeolei, varicelei, parotitei infecţioase, viruşii Epstein- Barr, ECHO-, Coxsackie; rickettsii; paraziţi - malarie, toxoplasmoză, trichineloză. Glomerulonefrită poate aparea în cadrul diabetului zaharat, amiloidozei, colagenozelor (LES, poliartrită reumatoidă), vasculitelor, în afecţiuni tumorale, după administrarea unor preparate medicamentoase (antibiotice, anticonvulsive, preparate cu conţinut de Au, Bi, Hg), ca complicaţii postvaccinale, în dereglări circulatorii (pericardita constrictivă), tromboza venelor renale.

*Patogenie.*Leziunile glomerulare pot apărea prin mecanisme imune (cele mai frecvente), metabolice, hemodinamice, toxice, infecţioase s a .

Leziunile imune fac parte din diferite grupe de reacţii alergice: reacţii citotoxice citolitice tip II (depunerea în glomeruli a autoanticorpilor contra unor antigene din componenţa glomerulilor (de ex., anticorpi contra membranei bazale glomerulare); reacţii alergice tip III (complecşi imuni circulanţi) sau complecşi imuni formaţi *in situ*, intraglomerular; reacţii alergice celulare tip IV cu participarea limfocitelor sensibilizate. Astfel, autoanticorpii antiglomerulari depistaţi în sindromul Goodpasture sunt specifici pentru un antigen din lanţul alfa3 al colagenului de tip IV din componenţa membranei bazale glomerulare şi alveolare. Aceşti epitopi sunt "ascunşi" în interiorul moleculei de colagen, însă sunt "demascaţi" sub acţiunea unor factori nocivi (infecţii, hidrocarburi s. a.), care denaturează molecula de colagen.

În afara de anticorpii antimembranari în glomerulonefrită se mai evidenţiază şi alţi autoanticorpi – de ex., autoanticorpii antiendoteliali, care în glomerulonefrite şi vasculite alterează celulele endoteliale , mărindu-le capacitatea de a fixa leucocite.

Antigenii din complecşii imuni circulanţi pot fi *exogeni* (streptococi, parazitari, virusul hepatitei B sau C, substanţele chimice - săruri de mercur, aur) sau *endogeni* (neoantigeni tumorali, crioglobuline, nucleoproteide, tireoglobulina).

La un raport cantitativ optim dintre antigeni şi anticorpi, se formează complecşi imuni precipitanţi, care sunt fagocitaţi de macrofage; la excesul antigenului se formează complecşi imuni, care nu sunt fagocitaţi, circulă în sânge şi se depun în diverse organe, unde iniţiază reacţii alergice alterative. Depunerea complecşilor imuni circulanţi în rinichi este favorizată de suprafaţa endotelială mare, fluxul sanguin abundent, afinitatea electrostatică sau structurală cu componenţii structurali ai filtrului glomerular.

Complecşii imuni circulanţi se depun subendotelial sau în mezangiu, iar complecşii formaţi *in situ* se localizează subepitelial.

După depunerea complecşilor imuni în glomerul urmează etapa de alterare a glomerulului prin activarea sistemului complementului, a factorului Hageman, sistemului coagulant şi fibrinolitic cu iniţierea reacţiei inflamatorii. Reacţia inflamatoare este asociată de hiperpermeabilitate capilară, emigrarea leucocitelor, activarea plachetelor, activarea factorului Hageman, conversia plasminogenului în plasmină, care la rândul său activează complementul –astfel se încheie cercul vicios, care perpetuează procesul. Un fragment al factorului Hageman activează kalikreina pâna la bradikinină (amină vasoactivă) ceea ce accentuează şi mai mult leziunea celulară. Nu în ultima instanţa are loc activarea proceselor de peroxidare a lidelor. Agresiunea prin radicali liberi a oxigenului, proteaze, limfokine. Mai târziu se produce o transvazare de fibrină şi o organizare a acestea.

Polimorfonuclearele emigrate în glomerul eliberează substanţe biologic active (serotonina, histamina), care facilitează acumularea complecşilor imuni, enzime lizozomale care alterează structurile glomerulare. Eliberarea constituenţilor trombocitari (adenozintrifosfatul, serotonina, prostaglandinele, factorul antiheparinic şi de agregare) creşte permeabilitatea vasculară, favorizând afluxul complecşilor imuni şi a leucocitelor.

O consecinţă generală a procesului este proliferarea celulelor epiteliale şi mezangiale, din care cauză mulţi glomeruli sunt blocaţi, iar glomerulii rămaşi neblocaţi devin hiperpermeabili.

Manifestările glomerulonefritei depind de localizarea leziunilor la nivelul nefronului:

- leziunile endoteliale şi afectarea subendoteliului şi membranei bazale conduc la agregarea leucocitelor, microangiopatii trombotice, vasoconstricţie, blocul glomerulului; afectarea difuză bilaterală a rinichilor antrenează insuficienţa renală acută;

-leziunile mezangiale determină proteinurie, hematurie ;

- leziunile membranare subepiteliale conduc la proteinurie importantă;

-leziunile celulelor epiteliale conduc la apariţia insuficienţei renale rapid progresante.

Glomerulonefritele cronice. Din punc de vedere al etiologiei şi patogeniei se împart în două grupe mari - primare şi secundare.

Glomerulonefrita cronică primară are ca bază existenţa unu focar de infecţie streptococică cu producţia permanentă de anticorpi antirinichi. În patogenia glomerulonefritei cronice secundare se discută intervenţia a două mecanisme – reacţia alergică de tip IV (celular) şi reacţia alergică de tip III (cu complecşi imuni).

Glomerulonefrita cronică decurge cu predominarea proceselor proliferative - dezvoltare abundentă a matricei mezangiale, care este neomogenă, conţinând depuneri proteice, lipidice, fibre de colagen, depuneri granulare constituite din imunoglobuline G şi complement. Uneori se observă depuneri focale subepiteliale, alterarea pedicelelor, focare de proliferare epitelială în interiorul cărora se găsesc depozite de fibrină ca expresie a coagulării intravasculare. Celulele endoteliale proliferează îngroşind peretele capilar. Tubii suferă procese degenerative şi atrofice induse de reducerea circulaţiei peritubulare. Aceste modificări morfologice şi dereglări funcţionale ale nefronului reprezintă substratul hematuriei microscopice, proteinuriei, hipertensiunii arteriale, edemelor, reducerii capacităţii funcţionale renale.

Din *manifestările generale* ale glomerulonefritei cronice fac parte următoarele.

Hipertensiunea arterială este consecinţa mai multor mecanisme ce conduc la ischemia rinichiului - ca rezultat al leziunilor vasculare (arterioloscleroza, proliferarea şi îngroşarea endoteluiului, blocul capilarelor cu leucocite, complecşi imuni, microagregate şi trombi). Ischemia nefronului declanşează sinteza de renină care apoi induce formarea de angiotenzină şi hipertensiunea arterială. Din alte mecanisme patogenetice ale hipertensiunii renale face parte pierderea de către rinichi a capacităţii de a inactiva substanţele presoare, deficitul sintezei de substanţe vasodilatatoare cu acţiune locală (prostaglandina E_2).

Proteinuria şi hematuria sunt consecinţe a creşterii permeabilităţii membranei glomerulare. Proteinuria poate avea ca consecinţă carenţa proteică, pierderea siderofilinei şi anemia, iar pierderea urinară a imunoglobulinelor şi complementului rezultă imunodeficienţe secundare.

Leucocituria este rezultatul emigrării leucocitelor din patul vascular în cavitatea capsulei Bowman.

Cilindruria este prezenţa în urină a pseudostructurilor cilindrice formate în tubii renali din eritrocite, leucocite, proteine, lipide, săruri, care se filtrează în cantităţi excesive în cadrul procesului inflamator.

Oliguria consecutivă scăderii filtraţiei glomerulare se datoreşte reducerii numărului de glomeruli funcţionali şi creşterii numărului nefronilor lezaţi.

Anemia se explică prin micşorarea secreţiei de eritropoetină de către rinichiul lezat, carenţa de Fe şi proteine, cauzată de anorexie, vomă, deprimarea eritropoezei sub influienţa produşilor toxici, intensificarea hemolizei (toxică, infecţioasă).

Retenţia hidrosalină (edemul, ascita, pleurezia) se explică prin acţiunea factorilor oncoosmotici – hipersecreţia aldosteronului suscitată de hipoperfuzia renală cu retenţia sodiului şi proteinuria cu hipoproteinemie şi scăderea presiunii coloidosmotice în sânge. La toate acestea se adaugă hiperpermeabilitatea

capilară, creşterea hidrofiliei tisulare, acidoza excretorie, hiperemia venoasă cardiogenă şi a.

Hipoproteinemia (hipogamaglobulinemia, hipo-α1–globulinemia), hiper-α2 şi hiper-β-globulinemia relative se datoresc în mare măsură proteinuriei. La factorii ce accentuează tulburările metabolice sus numite se asociază şi malabsorbţia proteică, incapacitatea ficatului de a compensa prin sinteză pierderile crescute de proteine etc.

37.2. DEREGLĂRILE REABSORBŢIEI CANALICULARE

Capacităţile de absorbţie ale diferitor segmente tubulare nu sunt echivalente.

Epiteliul tubului proximal. Celulele tubului proximal (până la ansa Henle) asigură reabsorbţia a 65% din filtratul glomerular total. Epiteliocitele tubului proximal manifestă un metabolism intens, conţin un număr mare de mitocondrii care asigură procesele extrem de intense ale transportului activ de substanţe. Partea apicală a membranei citoplasmatice a celulelor epiteliale ale tubului proximal este dotată cu microvilozităţi şi proteine transportoare care realizeaza co-transportul substanţelor absorbite din lumenul tubular în interstiţiu (glucoza şi aminoacizii) şi antiportul substanţelor secretate din sânge în tubi (ionii de hidrogen).

Segmentul subţire al ansei Henle. *Epiteliul segmentului subţire al ansei Henle este bogat în celule cu margine în perie, dar care conţin doar câteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă.* Porţiunea descendentă a segmentului subţire a ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă, însă posedă o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu si alţi ioni. Porţiunea ascendentă a segmentului subţire este mai puţin permeabilă pentru apă decât porţiunea descendentă.

Segmentul îngroşat al ansei Henle. Celulele epiteliale ale segmentului îngroşat al ansei Henle sunt similare celor din tubii proximali. Ele sunt adaptate pentru transportul activ al sodiului şi clorului din lumenul tubular în interstiţiu, fiind practic impermeabile pentru apă şi uree.

Tubul distal este împărţit în segmentul de diluţie şi porţiunea terminală. În segmentul de diluţie se reabsoarbe foarte uşor o mare cantitate de ioni, însă tubul este impermeabil pentru apă şi uree. De aceea, acest segment contribuie la diluarea lichidului tubular la fel ca şi segmentul gros al ansei Henle. Epiteliul porţiunii terminale a tubului distal şi a tubului colector este impermeabil pentru uree, şi astfel întreaga canitate de uree trece în tubul colector pentru a fi eliminată cu urina definitivă. Ambele segmente absorb masiv sodiul cu concursul aldosteronului. Porţiunea terminală a tubului distal şi tubul colector cortical conţin celule epiteliale speciale, numite celule intercalate, care secretă ionii de hidrogen prin mecanism activ contra gradientului de concentraţie, controlând astfel echilibrul acido-bazic al lichidelor organismului.

Porţiunea terminală a tubului distal şi a tubului colector este permeabilă pentru apă doar în prezenţa hormonului antidiuretic, fiind impermeabilă în absenţa acestui hormon, ceea ce reprezintă un mecanism de control al gradului de diluţie a urinei şi menţinerii homeostaziei hidrice.

Reabsorbţia şi secreţia tubulară

Pe parcursul pasajului filtratului glomerular prin sistemul tubular renal, epiteliul tubular reabsoarbe din filtrat peste 99% de apă, precum şi cantităţi mari de glucoză, aminoacizi, electroliţi şi alte substanţe. Substanţele reabsorbite trec în interstiţiu şi de aici în capilarele peritubulare şi astfel se reîntorc în sânge, în timp ce concentraţia acestora în urină scade. Alte substanţe sunt secretate din sânge în tubii renali, iar concentraţia lor în urina tubulară creşte. Reabsorbţia şi secreţia prin epiteliul tubular au loc prin pinocitoză, difuziune liberă, difuziune facilitată, osmoză, prin potenţial electrochimic şi transport activ.

În tubii renali unele substanţe sunt în exclusivitate reabsorbite (glucoza), altele sunt supuse ambelor procese – reabsorbţiei şi secreţiei (Na, K), iar unele substanţe sunt doar secretate (creatinina). Cea mai mare parte de substanţe sunt reabsorbite la nivelul tubilor proximali (cca 80%) - în întregime glucoza, mari cantităţi de apă (85%), ionii de Na şi alţi cationii, acizii aminaţi (98%), Cl^- (99%), HCO_3^- (80%), $PO4^{3-}$ (95%), K^+ (100%), ureea (60%).

Reabsorbţia fiecărei substanţe are mecanismele sale specifice.

Reabsorbţia apei şi a electroliţilor.

La nivelul tubului proximal sodiul şi apa suferă un proces de reabsorbţie activă. Reabsorbţia sodiului la nivelul tubului proximal, numită reabsorbţie obligatorie, este activă, cu consum de energie şi este cuplată cu retrosorbţia pasivă obligatorie a apei. La nivelul ansei Henle se reabsorb 6% din apa filtratului, în tubul distal 9% şi la nivelul tubului colector 4%. Reabsorbţia

apei la nivelul tubilor contorţi distali se efectuiază în prezenţa hormonului antidiuretic (vasopresina). Vasopresina acţionează asupra receptorilor specifici V_2 de pe membrana citoplasmatică a epiteliocitului, activează adenilatciclaza intracelulară cu sinteza AMP-ciclic, care stimulează reorientarea agregatelor intramembranare în membrana lumenală şi incorporarea în membrană a canalelor proteice, prin care apa poate să treacă liber.

Reabsorbţia bicarbonatului se realizeaza într-un mod particular. Bicarbonatul din urina primară se leagă cu ionul de hidrogen secretat în tub cu formarea acidului carbonic. Uilterior acidul carbonic disociază în apă şi dioxid de carbon, care difundează în interstiţiu, unde se leagă cu ionul de hidrogen, formând acidul carbonic, care din nou disociază în ioni de hidrogen şi bicarbonat.

Ionii de calciu şi de magneziu se reabsorb activ, iar mai mulţi anioni, in special ionii de clor, se reabsorb prin difuzie pasivă ca rezultat al gradientului electric care rezultă din reabsorbţia cationilor.

Tulburarea reabsorbţiei apei în tubii proximali poate fi rezultatul conţinutului sporit de substanţe osmotice nereabsorbite, ceea ce condiţionează o diureză osmotică (diabetul zaharat, la administrarea diureticelor osmotice ca ureea, manitolul sau a furosemidului, care inhibă reabsorbţia ionilor de Na). Micşorarea reabsorbţiei apei în tubii distali şi colectori e determinată de insuficienţa hormonului antidiuretic, distrofia epiteluilui tubular şi inreceptivitatea la acest hormon (diabetul insipid). Deoarece tubii colectori trec prin stratul medular al rinichiului, patologia interstiţială (amiloidoza, scleroza renală) va conduce la tulburarea reabsorbţiei apei.

Reabsorbţia sodiului. Pe suprafaţa bazală şi laterală a celulei epiteliale tubulare se conţine un sistem de ATP-aze, care scindează ATP-ul şi foloseşte energia eliberată penrtru a reabsorbi ionii de sodiu din celulă în interstiţiu şi în acelaşi timp, pentru a transporta ionii de potasiu în celulă. Deoarece din celulă prin ionii de sodiu sunt scoase trei sarcine electrice pozitive dar cu ionii de potasiu sunt repompate numai două sarcini pozitive, interiorul celulei va avea un potenţial negativ. .

Transportul activ secundar se realizeaza prin intermediul multor tipuri de proteine transportoare de sodiu localizate în celulele epiteliale. Intrarea sodiului în celulă este cuplată cu transportul glucozei şi aminoacizilor (co-transport). Ionii de clor sunt reabsorbiţi prin co-transport în porţiunea îngroşată a segmentului ascendent a ansei Henle.

În porţiunea descendentă a ansei Henle ionul de Na este secretat. În porţiunea ascendentă a ansei are loc retenţia de ioni de H şi potasiu, datorită excesului de sarcină negativă produsă de reabsorbţia activă a sodiului. La aceasta se adaugă şi mecanismul activ de secreţie a K, prin intermediul ATP-azei Na/ K dependente.

În cadrul acidozei în ansa ascendentă, la fel ca şi în tubii proximali, este eliminat mai mult ionul de H decât ionul de K.

În tubii distali reabsorbţia sodiului este reglată de aldosteron. Cel mai important stimulator al secreţiei aldosteronului este scăderea raportului de Na şi K plasmatic. Aldosteronul acidifică urina şi alcalinizează plasma. Reglarea secreţiei de Na este importantă atât pentru homeostazia osmotică cât şi pentru cea acido-bazică, având în vedere că aceşti ioni reprezintă 90% din totalul cationilor extracelulari.

Potasiul, care este reabsorbit la polul apical al celulelor epiteliale a tubilor proximali împreună cu Na şi apa, este ulterior secretat în porţiunea ascendentă a ansei Henle şi în tubii distali împreună cu H în schimbul ionilor de Na. Eliminarea K în tubii distali şi colectori creşte odată cu creşterea concentraţiei intracelulară a acestuia, la fel şi sub influienţa aldosteronului, care reţine în acelaşi timp sodiul. Atunci când concentraţia extracelulară de K creşte, acesta difundează în celulele epiteliale ale tubilor distali şi colectori. O secreţie pasivă a ionilor de K este determinată şi de electronegativitatea tubilor uriniferi produsă de reabsorbţia ionilor de Na.

Tulburarea reabsorbţiei Na se determină în insuficienţa de aldosteron sau blocarea acţiunii aldosteronului de către inhibitori (aldacton). O mare cantitate de ioni de Na se pierde în cadrul alterării sau atrofiei epiteliului tubular, ceea ce va conduce la deshidratări. Dereglarea reabsorbţiei ionilor de sodiu şi a bicarbonaţilor se atestă în cadrul tulburărilor proceselor de acido şi amoniogeneză la nivelul epiteliului tubular, ceea ce va conduce la instalarea acidozei. În aceste cazuri incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de Na se traduce prin dishomeostazii osmotice, hidrice şi acido-bazice.

Fosforul anorganic se reabsoarbe proximal în proporţie de 80%-90%, iar *calciul* - 96% din cantitatea filtrată, restul fiind eliminat cu urina definitivă.

Transportul transtubular activ al fosforului este inhibat de parathormon (care favorizează reabsorbţia calciului) şi de hormonii corticoizi (care inhibă şi reabsorbţia calciului). Vitamina D stimulează reabsorbţia fosfaţilor. De menţionat, că reabsorbţia calciului este influenţată de calciemie (la concentraţia calciului în sânge sub 8 mg/dL reabsorbţia este stimulată, iar peste 10 mg% - inhibată).

***Reabsorbţia substanţelor cu valoare nutritivă*:**

În filtratul glomerular se conţin cinci grupe de substanţe cu valoare nutritivă deosebită pentru organism: glucide (glucoza), proteine, aminoacizi, ionii acetoacetat şi vitaminele. Toate aceste substanţe sunt reabsorbite complet prin transport activ în tubii proximali.

Reabsorbţia proteinelor. Prin filtrul renal în decurs de 24 ore trec cca 30 g de proteine. Aceasta ar reprezenta o pierdere masivă pentru organism dacă ele nu ar fi readuse în sânge. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni prea mari pentru a fi transportate prin mecanisme obişnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomenul de pinocitoză. Proteinele înglobate în epiteliocit sunt scindate la nivelul endolizosomilor, iar produşii de hidroliză – aminoacizii, trec în circulaţia generală prin polul contralumenal al celulei tubulare. În filtrat mai sunt prezente şi proteinele secretate de nefron - uromucoidul, mucoproteinele din componenţa membranei bazale glomerulare şi produşii de degradare a fibrinei.

Proteinuriile tubulare se explică prin scăderea reabsorbţiei tubulare a proteinelor filtrate glomerular, consecinţă a inflamaţiei, distrofiei (amiloidoza, scleroza) sau descuamării epiteliului tubular, tulburărilor limfocirculaţiei în rinichi.

Reabsorbţia tubulară a glucozei

La concentraţia normală în sânge (cca 100 mg/dL) glucoza este complet reabsorbită pe pascursul primei treimi a tubului proximal şi în urina definitivă lipseşte.

Mecanismul reabsorbţiei glucozei este următorul. Hexokinaza din membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucozo-6-fosfat, care intră în celulă, iar sub acţiunea ulterioară a glucozo-6-fosfatazei glucoza este eliberată de esterul fosfat şi reîntoarsă în sânge. Până la concentraţii de 170-180 mg/dL glucoza este în întregime reabsorbită; cantitatea ce depăşeşte această glicemie pragală nu mai poate fi reabsorbită şi rămâne în urina definitivă – survine glucozuria. Depăşirea pragului renal de reabsorbţie a glucozei este mecanismul glucozuriilor în hiperglicemiile fiziologice şi, parţial, în diabetul zaharat. Glucozuria antrenează diureza osmotică, reducerea volumului de lichide extracelulare cu stimularea reabsorbţiei tubulare a ionilor de Na şi glucoză, cu hiperglicemie secundară şi scăderea temporară a glucozuriei. Hiperglicemia rezultantă din acest proces închide cercul vicios. Acesta este mecanismul patogenetic major în comele diabetice hiperosmolare şi noncetonice.

Scăderea reabsorbţiei glucozei poate fi determinată de carenţa ereditară a enzimelor responsabile de reabsorbţia glucozei (de ex., hexokinaza). În cazul în care deficitul de trasport transtubular al glucozei este durabil se vorbeşte de diabet renal glucozuric, mecanismul căruia constă în reducerea transportului maxim de glucoză.

Glucozuriile cu hipoglicemie se observă în adenoamele pancreatice cu hiperinsulinemie, deoarece insulina are efect inhibitor asupra glucozo-6-fosfatazei renale.

Glucozuriile în intoxicaţii (uree, Pb, Hg) se explică prin efectul toxic direct asupra componentelor sistemului de transport transtubular. Astfel, diabetul renal întâlnit în intoxicaţiile cu fericianură de K este consecinţa efectului toxic asupra hexokinazelor renale.

Reabsorbţia aminoacizilor

Reabsorbţia tubulară a aminoacizilor se efectuează prin mecanisme active specifice fiecărui grup de aminoacizi cu afinitate specifică faţă de transportor. Mecanismele de reabsorbţie a aminoacizilor funcţionează prin difuziune în virtutea gradientului de concentraţie. Fiecare aminoacid are un anumit punct tubular în care valoarea reabsorbţiei este egală cu valoarea difuziunii; cu cât punctul de echilibru este situat mai proximal de tubul contort, cu atât eliminarea urinară a aminoacizilor respectivi va fi mai tardivă şi mai redusă chiar în condiţii de suprasolicitare a funcţiei tubulare.

Creşterea eliminării cu urina secundară a aminoacizilor se numeşte *aminoacidurie*. Aminoaciduria apare în cadrul defectelor ereditare a enzimelor

ce asigură transportul glucozei la nivelul tubilor proximali, în bolile renale cu alterări tubulare. Excreţia excesivă de aminoacizi

s-a depistat în cadrul catabolismului intens în combustii, în afecţiuni hepatice. Unele grupe de aminoacizi au mecanisme comune de reabsorbţie. Astfel în cadrul tulburării ereditare de reabsorţie a unui aminoacid (cistinei), se tulbură şi reabsorbţia altor aminoacizi (lizina, arginina, ornitina).

Defectul sistemelor enzimatice a epiteliului tubilor proximali apare în *sindromul Fanconi*, manifestat prin dereglarea reabsorbţiei aminoacizilor, glucozei, fosfaţilor cu instalarea acidozei. Pierderea fosfaţilor conduce la apariţia rahitismului rezistent la vitamina D (diabetul fosfat).

R*eabsorbţia tubulară a ureei*

Urea este reabsorbită în proporţie de 40% prin mecanisme pasive, care acţionează pe tot parcursul sistemului tubular, în funcţie de gradienţii de concentraţie tub - spaţiu peritubular şi de fluxul urinar. Rata excreţiei urinare a ureei este direct proporţională cu concentraţia sanguină şi invers proporţională cu permeabilitatea tubului distal.

Tulburările procesului de reabsorbţie a ureei pot fi urmare a unui dezechilibru glomerulotubular cauzat de leziuni ale glomerulului cu eliminări mici de uree în ultrafiltrat, dar sunt uneori şi consecinţe a patologiei strict tubulare. Hipercatabolismul proteic asociat cu modificări hidroelectrolitice importante, care suprasolicită funcţia tubulară determină retenţia ureei în sânge. Hemolizele acute, bolile infecţioase grave, arsurile, deshidratările, diareele sunt stări, în care este depăşită capacitatea de reabsorbţie tubulară a ureei şi retenţia acesteia în sânge.

Procese patologice ce dereglează reabsorbţia tubulară

Afecţiuni tubulare ereditare

Diabetul insipid nefrogen are la bază o anomalie ereditară, transmisă dominant şi legată de sex şi se caracterizează prin areactivitatea epiteliului tubului contort distal la acţiunea hormonului antidiuretic, ceea ce dereglează reabsorbţia apei şi conduce la poliurie. Se presupune că la baza procesului patologic stă un deficit enzimatic, astfel încât ADH-ul fixat pe celulele tubulare nu poate activa receptorii citoplasmatici şi ulterior adenilatciclaza şi sinteteza de AMP-ciclic - mesagerul permeabilizării tubului distal fată de apă. Lipsa de răspuns la ADH –ul administrat exogen limitează localizarea leziunii, fie la nivelul receptorului, fie la nivelul enzimelor implicate în sinteza AMP-ului ciclic.

Diabetul renal glucozuric reprezintă o tubulopatie ereditară în care glucozuria apare la valori normale ale glicemiei. Se deosebesc două forme clinice ale diabetului renal glucozuric- diabetul renal glucozuric obişnuit, substratul căruia sunt nefronii cu leziuni importante şi cu perturbarea procesului de reabsorbţie activă proximală şi diabetul renal glucozuric, substratul căruia este populaţia nefronală cu leziuni severe şi tulburări ale mecanismului de transport al glucozei.

Rahitismul rezistent la vitamina D este un sindrom care poate fi ereditar sau dobândit. Boala se manifestă prin rahitism (la copii) sau osteomalacie (la adulţi), cu hiperfosfaturie şi hipofosfatemie, hipocalciurie şi cu creşterea activităţii fosfatazei alcaline în sânge. Ca mecanism patogenetic a rahitismului rezistent la vitamina D se presupune existenţa unui deficit în sistemul enzimatic al transportului tubular a fosfaţilor asociat cu pierderea capacităţii de răspuns la vitamina D şi parathormon. Se consideră, că ar avea loc şi un deficit al absorbţiei de calciu şi fosfaţi la nivelul intestinului printr-un hiperparatiroidism secundar.

Cistinuria este o anomalie ereditară cu transmirtere recesivă. În formele severe se caracterizează prin eliminarea urinară crescută a patru aminoacizi dibazici - cistina, lizina, arginina şi ornitina. Concentraţia plasmatică a acestor aminoacizi rămâne normală.

Sindromul de Toni - Debre – Fanconi este o tubulopatie complexă congenitală sau dobândită (prin intoxicaţii cu metale grele). Mecanismul modificărilor funcţionale sunt determinate de blocaje enzimatice în celulele tubilor proximali sau existenţa unor afecţiuni cu deficit enzimatic secundar. Deficitele enzimatice localizate la nivelul sistemelor transportoare împiedică generarea şi utilizarea în ciclul Krebs a energiei necesare proceselor de transport. Consecinţele pierderilor fosfaţilor, glucozei şi aminoacizilor stau la baza simptomelor clinice - poliuriei, constipaţiei, rahitismului vitaminorezistent (la copii) sau osteomalaciei (la adulţi).

Sindromul Hartnup este o afecţiune familială transmisă printr-o genă autosomală recesivă. Boala se manifestă printr-o simptomatologie asemănătoare pelagrei. În urina acestor bolnavi unii aminoacizi ca alanina, serina, asparagina,

glutamina, valina, finilalanina, tirozina, triptofan, histidina şi citrulina se găsesc în cantităţi foarte mari, alţii, ca taurina, glicina, cistina, acid glutamic, lizina în cantităţi normale sau moderat crescute.

În sindromul Hartnup se constată tulburarea absorbţiei intestinale şi reabsorbţiei tubulare a triptofanului, precum şi diminuarea tranformării triptofanului în nicotinamidă. Consecinţa acestor tulburări este, pe de o parte, aminoaciduria, pe de altă parte - producerea unor cantităţi crescute de indican care se elimină cu urina.

Diabetul salin renal (pseudohipoaldosteronismul) face parte din tubulopatiile cu transmitere autosomală recesivă. Este caracterizat prin pierderi urinare de sare în condiţiile unui aport normal ca urmare a insensibilităţii tubilor la acţiunea aldosteronului. Lipsa răspunsului tubului în diabetul salin renal localizează procesul fie la nivelul receptorului tubular, fie la nivelul transmiterii informaţiei de la receptorul aldosteronic la efectorul tubular. Ca urmare se instalează hiponatriemie, hipocloremie şi hipocalcemie, vomă, anorexie, oprirea creşterii somatice, tegumente palide, adinamie, ascensiuni febrile.

Sindromul Bartter (hipokaliemia cronică ereditară) este o afecţiune cu transmitere recesivă. Boala are ca substrat o hipertrofie a aparatului juxtaglomerular şi se traduce prin hipokaliemie si hiperpotasiurie, hipernatriemie, alcaloză. Veriga principală patogenetică este reducerea volumului de lichid extracelular (prin diureza osmotică antrenată de ionii care nu se reabsorb), cu creşterea reninei plasmatice, cu tensiunea arterială normală (prin eliminarea de prostaglandine E), sporirea secreţiei de aldosteron şi alcaloză hipokaliemică.

Tendinţa de excretare a Na^+ se manifestă prin scăderea volumului extracelular, ceea ce va activa sistemul renina - angiotensină - aldosteron, hiperaldosteronism secundar cu reabsorbţia ionilor de sodiu în schimbul ionilor de K, hipokaliemie.

Sindromul Lowe (sindromul oculocerebral) este o afecţiune ereditară cu transmitere recesivă legată de sex. O serie de manifestări extrarenale (întârziere statuto-ponderală, osteoporoză, retardare mintală, hipotonie musculară, areflexie tendinoasă, cataractă, glaucom şi nistagmus) este asociată leziunilor tubulare proximale (proteinurie, hiperaminoacidurie, glucozurie, fosfaturie) şi distale (eliminări masive de acizi organici neaminaţi, scăderea capacităţii de concenrare a urinei, acidoză hipercloremică şi hipercalciurică cu scăderea capacităţii de reabsorbţie a bicarbonaţilor. Histologic se determină tubi atrofici, fibroză interstiţială focală, hialinizări glomerulare.

Dereglarea mecanismelor de diluţie şi concentrare a urinei

Diluţia şi concentrarea urinei reprezintă două procese, prin intermediul cărora se realizează fie reţinerea electroliţilor (procesul de diluţie), fie economisirea de apă (procesul de concentraţie). Economisirea de electroliţi în procesul de diluţie se realizează prin eliminarea exesului de apă cu cantităţi mici de electroliţi. Economisirea de apă prin procesul de concentrare se realizează datorită eliminării exesului de elctroliţi cu cantităţi mici de apă.

Elementul fundamental al mecanismelor de diluţie şi concentrare a urinei este reprezentat de variaţiile concentraţiei osmolare a interstiţiului renal, care creşte progresiv în direcţia cortico-medulară: în regiunea corticala egală cu 300 mOsm-l, iar în cea medulară şi papilară - 1200- 1400mOsm-l. Menţinerea acestui gradient este posibilă datorită următoarelor particularităţi:

impermeabilităţii pentru apă şi permeabilităţii pentru ionii de Na a segmentului ascendnt a ansei Henle;

dependenţei permeabilităţii epiteliului tubular de hormonul antidiuretic;

dependenţei reabsorbţiei distale a Na de aldosteron;

difuziunii ureei din tubul colector în interstiţiu.

Mecanismele care fac posibilă diluţia şi concentrarea urinii depind de activitatea diferenţiată a segmentelor tubului urinifer, de particularităţile irigaţiei sanguine peritubulare şi a ţesutului interstiţial, toate aceste structuri formând o unitate morfofuncţională. Funcţiile acestei unităţi pot fi tulburate de hiposecreţia hormonului antidiuretic (diabetul insipid), în polidipsie cu consumul exagerat de apă, la lezarea directă a tubilor, în boli renale cronice (pielonefrite cronice, uropatii obstructive, nefrite interstiţiale cronice).

Osmolaritatea urinii definitive variază mult - rinichiul normal elaborează urină cu osmolaritatea între 1005- 1035 mOsm-l , ceea ce se numeşte *normostenurie.*

Hipostenurie (diureza apoasă) este o tulburare a mecanismului de diluţie şi concentrare a urinii caracterizată prin elaborarea urini cu o osmolaritate mai mică decât cea a plasmei . Aceasta se întâlneşte în

hiperhidratări, diabet insipid, faza compensată a insuficienţei renale cronice şi se asociază cu poliurie. Poliuria hipostenurică poate fi consecinţa leziunilor tubilor contorţi distali, incapabili de a concentra urina hipotonică din segmentul ascendent al ansei Henle. Urina hipotonică trece în tubii colectori, care nu mai posedă capacitatea de a concentra urina, aceasta eliminându-se neconcentrată. Hipostenuria mai apare datorită areactivităţii epiteliului tubular la acţiunea hormonului antidiuretic.

*Izostenuria e*ste o tulburare a mecanismului de diluţie şi concentrare a urinii, caracterizată prin eliminarea urinei definitive cu osmolaritatea egală cu cea a plasmei sangvine deproteinizate. Această tulburare apare în cadrul leziunilor difuze ale epiteliului tubilor renali, a canalului colector; leziunilor la nivelul ansei Henle. În acest caz nu se efectuază trecerea ionilor de Na fără apă în interstiţiu şi diluţia (hipotonizarea urinii) în ramura ascendentă a ansei Henle, la fel nu este posibilă nici hipertonizarea interstiţiului.

Hiperstenuria se caracterizează prin elaborarea urinei cu osmolaritatea peste 1035 mOsm-l şi se întâlneşte în stările de deshidratare, în diabetul zaharat şi a. Această tulburare însoţeşte de obicei oliguria.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic reprezintă un complex de simptoame caracteristice dereglării funcţiilor tubulare – proteinurie tubulară, hipoalbuminemie, disproteinemie, hiperlipidemie şi edeme. Sindromul nefrotic se poate dezvolta primar, precum în cazul nefrozei lipoide, glomerulonefritei membranoase, glomerulonefritei membranozoproliferative. La copii s-a depistat sindrom nefrotic congenital. Sindromul nefrotic secundar se dezvoltă în cazul glomerulonefritei cronice, amiloidozei, nefropatiei gravidelor, în boala serului, artrita reumatoidă, în intoxicaţii cu săruri de metale grele s.a.

La baza sindromului nefrotic de orice etiologie stă alterarea podocitelor şi membranei bazale glomerulare de complexele imune, sedimentarea amiloidului, a maselor hialino- fibrinoase şi creşterea permeabilităţii filtrului glomerular pentru proteinele plasmatice.

Mecanismul creşterii permeabilităţii filtrului glomerular în nefroza lipoidă constă în pierderea sialoproteinelor din membrana filtrantă, care menţine bariera electrostatică şi împiedică filtrarea moleculelor de proteine polianionice. Prin filtrul glomeruluar hiperpermeabil în urina primară se filtrează albuminele (pâna la 15-20g în 24 ore), ceea ce determină hipoproteinemia (hipoalbuminemia). Concentraţia proteinelor plasmatice se reduce pâna la 30-20 g/l. Hipoalbuminemia, la rândul său, determină scăderea presiunii oncotice a plasmei şi extravazarea lichidului în spaţiul interstiţial. Hipovolemia consecutivă induce excitarea volumoreceptorilor cu eliminare de aldosteron, a osmoreceptorilor cu eliminarea hormonului antidiuretic şi activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, cu reţinerea apei şi a ionilor de Na în organism.

În cadrul sindromului nefrotic în sânge paralel cu hipoalbuminemiea creşte conţinutul $\alpha 2$- şi β- globulinelor, se dezvoltă hiperlipidemia prin acumularea lipoproteinelor cu densitate joasă şi foarte joasă, creşte nivelul de colesterol şi fosfolipide. Ca factori patogenetici primordiali, ce contribuie la instalarea hiperlipidemiei, se consideră scăderea activităţii lipazei lipoproteice şi creşterea funcţiei lipoproteinsintetică a ficatului. Lipoproteidele parţial se filtrează în urina primară, apare lipiduria, iar acumularea proteinelor şi lipidelor în urina primară conduce la distrofia epiteliului canalicular.

Ca rezultat al creşterii permeabilităţii filtrului glomerular, cu urina definitivă se elimină şi alte substanţe proteice, aşa ca transferina, imunoglobulina G, antitrombina III, factorii plasmatici ai coagulării - IX, XI, XII. În rezultatul pierderii acestor substanţe la bolnavii cu sindromul nefrotic se dezvoltă tromboembolii, scade rezistenţa imunologică, apar anemii deficitare de Fe, hipovitaminoze D şi C, hipocalcemie.

Complexul de simptoame descris se referă mai mult la tabloul clinic al sindromului nefrotic primar. În cazul sindromului nefrotic secundar sunt prezente şi simptoamele specifice bolii, pe fondalul căreia s-a dezvoltat acest sindrom.

37.3. DEREGLĂRILE SECREŢIEI TUBULARE

Secreţia activă a *ionilor de K* în schimbul reabsorbţiei active a ionilor de sodiu începe în tubul distal şi continuă şi în tubul colector. (Ionii de Na se pot schimba şi cu ionii de H în conformitate cu necesităţile actuale ale organismului). Schimbul ionilor de Na şi K se realizează în urma modificărilor gradientului lor de concentraţie, prin intermediul unei pompe Na - K, care reabsoarbe sodiul din tubi şi elimină din celulă în urină ionii de H sau K. La aceasta se asociază şi transferul de Cl^-. Ionii de Na sunt schimbaţi pe ionii de H

în caz de acidoze, iar pe ionii de K în caz de alcaloze. Astfel, creşterea concentraţiei de K în sânge în alcaloză induce creşterea secreţiei renale a aceluiaşi ion, însă inhibă secreţia ionilor de H, care reţinându-se în sânge scade valoarea pH –ului până la valori normale. Din contra, scăderea concentraţiei ionilor de K în sânge în acidoze induce scăderea secreţiei tubulare a aceluiaşi ion, însă creşte secreţia ionilor de H, ceea ce va conduce la alcalinizare şi la normalizarea pH-ului.

Amoniacul se formează din glutamină sub influienţa glutaminazei în epiteliocitele tubilor pe întreg parcursul cu excepţia segmentului subţire a ansei Henle. Acceptând ionul de hidrogen secretat în lumenul canalicular, NH_3 se transformă în ion NH_4^+. Ionul de amoniu se combină cu clorul urinar şi se elimină prin urină sub formă de clorură de amoniu conform reacţiei: $NH_4^+ + Na^+ Cl^- = NH_4^+Cl^- + Na^+$. În schimbul ionului de amoniu se reabsoarbe ionul de sodiu.

Procesul de amoniogeneză contribuie la eliminarea din organism a valenţelor acide în schimbul valenţelor alcaline şi la menţinerea echilibrului acidobazic.

În caz de micşorare a masei nefronilor funcţionali, de exemplu în insufucienţa renală cronică, secreţia ionilor de hidrogen scade, deoarece viteza filtraţiei glomerulare este sub nivelul de 40 ml/ min, ceea ce se soldează cu acumularea ionilor de hidrogen în sânge şi dezvoltarea acidozei excretorii. Acidoza cronică, la rândul său, conduce la progresarea patologiei renale.

În bolile caracterizate prin alterări tubulare se dereglează procesul de secreţie a ionilor de hidrogen şi formarea ionilor de amoniu, ceea ce micşorează rezervele bazice din organism. Incapacitatea canaliculelor renale de a secreta H^+ şi de a reabsorbi bicarbonaţii conduce la apariţia acidozei canaliculare distale şi proximale.

În cadrul acidozei canaliculare distale se dereglează funcţia de acidulare a urinii, determinată de incapacitatea porţiunii terminale a nefronului de a regla gradientul H^+ ceea ce conduce la micşorarea excreţiei amoniului. Se presupune, că aceste dereglări depind de deficitul sistemelor enzimatice de transport determinate ereditar. Ca sindrom, acidoza distală poate fi întâlnită în hipergamaglobulinemie, hepatită cronică activă, hiperparatireoză primară, uropatii obstructive.

În acidoza proximală este tulburată capacitatea canaliculelor de a reabsorbi bicarbonaţii. Patologia poate avea caracter ereditar (boala Wilson, cistinoza) sau se întâlneşte ca sindrom în bolile sistemice şi la administrarea preparatelor diuretice inhibitori ai carboanhidrazei (diacarb). În cadrul acidozei tubulare proximale se tulbură nu numai transportul ionilor de hidrogen, ci şi a substanţelor reabsorbite proximal - glucoza, fosfaţii, acidul uric şi aminoacizii. Complexul tulburărilor enumerate se atestă ca sindromul Fanconi.

Secreţia ionilor de H în tubul contort distal şi în cel colector se efectuază activ, împotriva gradientului de concentraţie. Această secreţie contribuie pe de o parte la recuperarea ionilor de sodiu, pe de altă parte - la eliminarea acizilor din organism, care asigură menţinerea în limitele normale a pH-ului sanguin. Secreţia ionilor de H stă la baza procesului de acidifiere a urinii. Ionii de H devin "liberi" în celula tubulară sub influenţa anhidrazei carbonice care catalizează sinteza acidului carbonic din CO_2 şi H_2O. Acesta din urmă disociază în H^+ şi $HCO3^-$. Schimbul ionic se efectuează prin două mecanisme principale:

1) schimbul ionic dintre H^+ şi Na^+ în procesul de reabsorbţie a bicarbonaţilor (descris mai sus);

schimbul ionic dintre H^+ şi Na^+ prin transformarea fosfatului disodic (Na_2HPO_4) din lumenul tubular în fosfat monosodic (NaH_2PO_4). Astfel, un ion de Na este reabsorbit în schimbul unui ion de H, care se elimină prin urină sub formă de fosfat monosodic (acid) conform reacţiei: $Na_2HPO_4 + H^+ = NaH_2PO_4 + Na^+$. Ionul de Na se combină cu ionul HCO_3^- şi trece în sânge sub formă de bicarbonat de sodiu, iar fosfatul acid se elimină prin urină. Atunci când pH- ul urinar atinge valoarea de 4,5- 4,8, transportul ionilor de H se opreşte şi acesta se acumulează în organism.

37.4. Dereglările evacuării urinei

Vehicularea urinei pe traseul urinar poate fi blocată de diverse procese la orice nivel: la nivelul tubilor renali, a bazinetului, ureterelor, vezicei urinare, uretrei. Consecinţa finală a blocului evacuării urinei este nefropatia obstructivă şi uropatia obstructivă.

Nefropatia obstructivă este genericul, care întruneşte totalitatea de leziuni renale apărute consecutiv (secundar) obstrucţiei tractului urinar. Severitatea

lezării parenchimului renal depinde de natura, localizarea şi durata obstrucţiei, de presiunea urinei proximal de obstrucţie.

Uropatia obstructivă este genericul, care întruneşte modificările structurale apărute în tractul urinar (nu în rinichi) proximal de locul obstrucţiei. Poate exista izolat, fără leziuni parenchimatoase sau în asociere cu nefropatii.

Nefropatiile obstructive

Cauzele nefropatiilor obstructive sunt toţi factorii, care împiedică scurgerea normală a urinei: urolitiaza, adenomul prostatic, tumoare pelvină, tumoare extrinsecă sau intrinsecă a căilor urinare, bride vasculare sau fibroase etc.

Veriga principală patogenetică a nefropatiilor obstructive este creşterea presiunii urinei în căile urinare şi consecutiv în tubii renali până la capsula Bowman. Aceasta micşorează gradientul de presiune intracapilară şi intracapsulară, ceea ce diminuează, iar la dispariţia gradientului sistează filtraţia. La fel există un gradient de presiune proximo-distal pe traseul căilor urinare, care asigură vehicularea urinei prin sistemul tubular, calice, bazinet, ureter şi vezică. Când fluxul urinar este interceptat la orice nivel al tractului urinar, vehicularea urinei distal de obstacol se opreşte. Datorită distensibilităţii şi structurilor valvulare tractul urinar extrarenal acumulează o cantitate de urină protejând sistemul tubular intrarenal de presiunea anormal crescută. Pe măsura acumulării urinei în volum ce depăşeşte distensibilitatea căilor urinare efectul protectiv diminuează şi creşte presiunea intratubulară până la valori egale cu presiunea intracapilară cu sistarea procesului de filtrare. Presiunea intrabazinetală persistent crescută comprimă şi lezează parenchimul renal mai întâi în regiunea papilei renale, iar ulterior şi întreg parenchimul – survine etapa alterării organice a parenchimului renal.

În nefropatia obstructivă frecvent apare pielonefrita, care reprezintă factorul patogen secundar. Necroza papilară, expresie maxima a suferinţei ţesutului renal din cadrul nefropatiei obstructive este efectul comun al obstrucţiei şi infecţiei urinare.

Una din cauzele frecvente ale patiilor obstructive este *urolitiaza*.

Urolitiaza

Etiologia. Cauzele nefro- şi urolitiazei convenţional pot fi clasificate în două grupuri:

1. cauze exogene:

consumul apei ce conţine o cantitate exagerată de ioni de Ca;

consumul alimentelor hipovitaminizate (în special deficitul vitaminei A).

factori infecţioşi: infecţiile căilor urinare, tractului digestiv, a aparatului genital.

2. Cauze endogene:

tulburările metabolismului (podagra, boala mielomică);

endocrinopatii (disfucţii tiroidiene şi paratiroide).

Condiţiile de bază pentru dezvoltarea uro- şi nefrolitiazei pot fi:

micşorarea conţinutului urinar de solubilizanţi ce menţin sărurile urinare în stare dizolvată (ureea, creatinina, xantina, citraţii) şi de inhibitori ai cristalizării sărurilor (pirofosfat anorganic);

creşterea în urină a conţinutului de agenţi ce declanşează procesul de cristalizare a sărurilor (mucoproteine, săruri ale acidului piruvic, colagen, elastina);

modificarea pH- ului urinei : la un pH egal cu 5,0 sedimentează preponderent sărurile acidului uric, la pH 7,0 – sărurile de amoniu şi fosfatul de Ca;

creşterea concentraţiei sărurilor în urină;

5) tulburarea evacuării urinei - urostaza.

Patogenia. Patogenia urolitiazei în prezent nu are o interpretare univocă. Reieşind din faptul, că "pietrele" urinare constau dintr-un component organic şi unul mineral, pentru explicaţia dezvoltării nefrolitiazei au fost propuse două teorii.

Conform teorii de cristalizare procesul de formare a calculilor este iniţiat de cristalizarea sărurilor cu includerea ulterioară a componenţilor organici (fibrina, colagenul).

Conform teoriei coloidale se consideră, că la început se formează matricea organică şi pe această matrice are loc cristalizarea sărurilor.

Urina este o soluţie cu conţinut bogat de substanţe dizolvate în concentraţii ce depăşesc cu mult limita lor de solubilitate. Echilibrul fiziologic a concentraţiei substanţelor litogene şi a inhibitorilor cristalizării sărurilor şi formării de calculi reprezintă factorul ce menţine sărurile în stare dizolvată şi previne sedimentarea lor. Dereglarea acestui echilibru este mecanismul patogenetic principal al calculogenezei. Există legităţi generale ale litogenezei

comune pentru toate cazurile. În plus mai există o serie de particularităţi litogenice, etiologice şi clinice caracteristice urolitiazei infantile. La copii urolitiaza apare frecvent pe fundalul diferitor malformaţii congenitale în aparatul urinar şi în diferite perturbări metabolice, condiţii prin care afecţiunea progresează rapid.

Litiaza renală debutează în contextul infecţiilor aparatului urinar sau se asociază la infecţiile apărute primar, uneori fiind dificil a preciza relaţiile de cauză - efect. Noţiunea de *calculi infecţioşi* presupune concremente constituite din fosfat de magneziu, fosfat de amoniu şi apatite carbonice în formarea cărora se implică decisiv infecţiile aparatului urinar.

Un factor absolut indispensabil pentru constituirea calculilor infecţioşi este scindarea rapidă a ureei sub acţiunea ureazei bacteriene până la amoniac şi dioxid de carbon. Doar în prezenţa acestei enzime rezervele alcaline ale urinei, concentraţia de amoniu, bicarbonatul şi carbonatul devin suficiente pentru cristalizarea triplu fosfaţilor şi apatitei carbonice. Ureaza este secretată doar de unele bacterii, deaceea multiplicarea lor în urină, constituie veriga patogenetică principală a calculogenezei. Se cunosc peste 45 de specii microbiene producătoare de urează, cel mai frecvent (72%) , fiind izolat *Proteus***.** Mult mai rar se identifică Klebsiella Pseudomonas şi alte specii. (De notat că cel mai frecvent agent patogen al infecţiilor aparatului urinar - Escherihia coli nu produce urează.).

Este evident faptul, că toţi factorii ce predispun la apariţia infecţiilor urinare, inclusiv anomaliile de dezvoltare ale organelor aparatului urinar, refluxul vezico-ureteral, disfuncţiile neurogene ale vezicii urinare, sunt concomitent şi factori de risc pentru dezvoltarea uroliţilor infecţioşi. Pe de altă parte, înlăturarea acestora diminuează mult incidenţa recidivelor infecţiilor reno-urinare şi astfel şi recidivele urolitiazei.

Calculii metabolici sunt consecinţă a dismetabolismelor general asociate cu eliminarea în exces cu urina a diferitor metaboliţi: ionii de calciu, oxalaţi, citraţi, acidul uric, cistina şi a.

Hipercalciuria poate fi consecinţă a imobilizări îndelungate, hiperdozării vitaminei D, acidozei tubulo-renală, hiperparatireoidismului primar şi a. Hipercalciuria primară este în relaţie cu absorbţia exagerată a calciului la nivel de intestin, care determină creşterea moderată a calciului în lichidele extracelulare, suprimarea producţiei de parathormon şi ca urmare inhibiţia reabsorbţiei calciului în tubii renali. Hipercalciuria renală reprezintă un deficit de reabsorţie tubulară a calciului - primară sau dobîndită, care determină incapacitatea rinichilor de a reţine calciul, acesta eliminându-se în exces cu urina.

Hipocitraturia reprezintă o verigă substanţială a lanţului patogenetic de evoluţie a Ca-urolitiazei. Calciul ionizat formează complecşi cu citraţii, care se prezintă ca inhibitori de mare forţă ai cristalizării oxalaţilor calcici din urină. Hipocitraturia manifestă este un semn premontoriu de acidoză tubulară, care adesea asociază nefrolitiaza. În pofida celor stabilite, examemele stării acido-bazice la pacienţii cu urolitiază calcică recidivantă şi hipocitraturie nu se atestă stare de acidoză metabolică pregnentă. Ulterior s-a depistat că în procesul de reglare a excreţiei citraţilor este esenţială nu atât acidoza sistemică, cât acidoza intracelulară din epiteliul tubilor proximali, care suprimă transportul natriului citrat prin marginea ‘‘în perie”. Deperdiţiile urinare de bicarbonaţi cu descindere în acidoză intracelulară şi hipocitraturie se pot induce şi prin administrarea excesivă de calciu.

Monitorizarea proceselor de precipitare a sărurilor de Ca este o prerogativă a inhibitorilor proteici de cristalizare a substanţelor dizolvate în urină. Printre aceştea se consemnează glicozaminoglicanii, nefrocalcina, uropontina, glicoproteina Tamm- Horsfall, litostatina renală. Mecanismele principale care se opun proceselor de litogeneză sunt cele de inhibiţie a sărurilor de Ca, încastrare a cristalelor, regenerarea uroteliului şe prevenirea aderării la acesta a sărurilor. *Hiperoxaluria* constituie un factor litogen cu pondere mai mare în raport cu hipercalciuria. Pâna la 90% de oxalaţi urinari sunt de origine endogenă, constituind produşi metabolici finali ai unor substanţe, în primul rînd al carbonaţilor şi al acizilor aminaţi. Se evidenţiază hiperoxaluria primară şi secundară.

Hiperoxaluria primară este o maladie ereditară cu transmiterea autosomal-recesivă. În funcţie de caracterul defectului enzimatic această patologie include două variante. Prima presupune deficitul de enzimă hepatică alanin-glicoxilat-aminotransferaza cu excreţie urinară a acizilor oxalic, glicolic şi glicooxalic. A două variantă este cauzată de carenţa D- gliceratdehidrogenazei. Pentru această variantă nu este caracteristică hiperexcreţia de acid glicolic şi glicooxalic.

Hiperoxaluria secundară sau exogenă se poate iniţia prin consum exesiv de acid oxalic, absorbţie intensă de oxalaţi în tubul digestiv, în urma diferitelor afecţiuni intestinale sau după intervenţii chirurgicale pe tubul digestiv.

Absorbţia de oxalaţi la nivel de intestin este un proces pasiv, în mod normal absorbindu-se până la 10% din cantităţile ingerate. Calciul ionic formează cu acidul oxalic un complex dificil solubil, ceea ce limitează absorbţia oxalaţilor, în timp ce deficienţa calciului favorizează absorbţia oxalaţilor. Concentraţia calciului intestinal poate fi redusă în carenţa alimentară, consumul alimentar excesiv de acizi graşi liberi care leagă calciul, în afecţiuni ale tubului digestiv, intervenţii pe intestin. Toate cele enumerate constituie fundalul favorabil absorbţiei de acid oxalic liber şi deschideri spre hiperoxalurie.

Hiperuricozuria se consideră un factor esenţial de risc pentru iniţierea nefrolitiazei urice. Hiperuricozuria se întâlneşte atât pe fondal de hiperurichemie, cât şi la valori normale ale acidului uric în sânge.

Una din premizele studiate recent al producţiei excesive de acid uric este deficitul enzimei hipoxantinguanidin–fosforiboziltransferază. În funcţie de gradul acestui deficit, se constată un diapazon foarte larg de semne clinice, sistematizate ca sindromul Lesch- Nyhan. Boala se manifestă prin coreartroză, diferite tulburări neurologice şi poate determina insuficienţa renală deja în perioada infantilă.

Excreţia exagerată a acidului uric poate fi şi de origine renală – în acest caz hiperuricozuria evoluează în lipsa hiperuricemiei. Hiperuricozuria poate fi adesea un element al afectării globale a transportului tubulo-renal, caracteristic unor stări morbide (sindromul Fanconi, boala Willson, cistinoza etc.), dar poate fi şi secundar ca o stare de hiperhidratare şi hiponatriemie.

Hiperuricozuria este un factor de risc pentru formarea concrementelor de oxalaţi calcici. Este o deducţie sugerată de excreţia crescută de acid uric ce caracterizează funcţia renală a bolnavilor cu forme grave de urolitiază prin calciu oxalic. Uraţii pot constitui nucleele de precipitare a calciului oxalic, epiuzînd inhibitorii naturali ai cristalizării sărurilor dizolvate în urină.

Acidul uric este sintetizat din xantină sub acţiunea enzimei specifice – xantioxidazei. Aşadar, un deficit ereditar al denumitei enzime poate determina concentraţia supranormativă a xantinei în sânge şi urină. Potenţialul nefrotoxic al xantinel rezidă din înaltul său clearance filtraţional şi reabsorbţia practic imposibilă. De cele mai dese ori xantinuria este de natură iatrogenă fiind provocată de blocarea xantinoxidazei prin alopurinol indicat în hiperproducţia de acid uric. Un semn caracteristic al xantiuriei este coloraţia în oranj a urinei.

Cistinuria este o afecţiune familială cauzată de defectul genetic al absorbţiei tubulare a cistinei şi ai altor aminoacizi dibazici: lizinei, ornitinei şi argininei.

Cistinuria clasică, care se transmite recesiv-autosomal trebuie difirenţiată de cistinuria izolată, de imaturitatea tubulor renali ai nou-născuţilor, de aminoaciduria generalizată (sindromul Fanconi) şi de acidemiile organice. Asocierea frecventă a cistinuriei la o serie de alte dismetabolisme nu exclude prezenţa uroliţilor din calciuoxalat şi acid uric, cistina însăşi constituind nucleul de cristalizare a acestor săruri.

Consecinţele nefrolitiazei sunt hidronefroza, nefroscleroza, pielita, pielonefrita, abscesele renale.

37.5. Dereglările funcţiei endocrine a rinichilor.

Funcţia endocrină este exercitată de aparatul juxtaglomerular al rinichiului, care increta renina, factorul vasodilatator medulina, eritropoetina şi kininogenine.

Renina este o enzimă proteolitică sintetizată de către celulele granulare juxtaglomerulare. Eliberarea reninei în circulaţia sangvină este declanşată de stimuli proveniţi la nivelul diverselor formaţiuni ale aparatului juxtaglomerular. Renina eliberată în sângele circulant iniţiază o cascadă de reacţii metabolice conform schemei din fig.1. Rezultatul final este conversia angiotensinogenei inactive în angiotensină activă.

Actualmente la sistemul renal renină-angiotensină s-au mai adăugat adevărate sisteme renin-elaboratoare depistate şi în alte organe. Astfel de substanţe renin-like denumite izorenine au fost semnalate în glanda submaxilară, uter şi placentă, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor şi miocardului, ţesutul nervos şi mai ales în hipofiză şi epifiză.

Reglarea secreţiei reninei la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

fluxul sangvin renal;

variaţiile sodiului plasmatic şi urinar;

volumului sangvin total;

- ***modulaţii ale activităţii nervoase vegetative.***

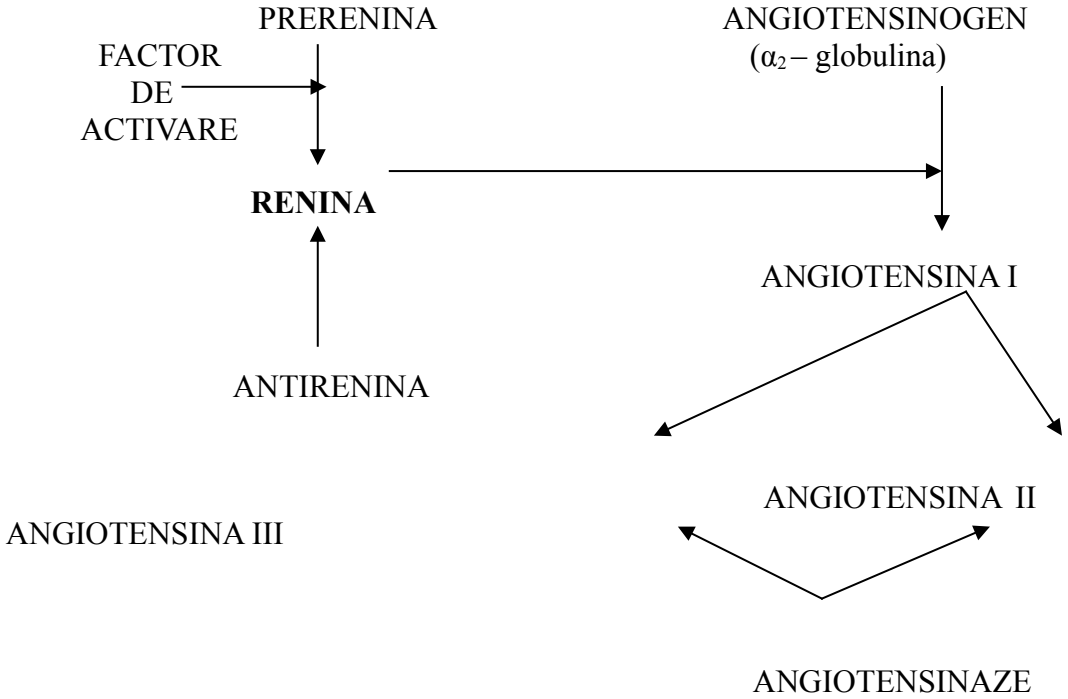
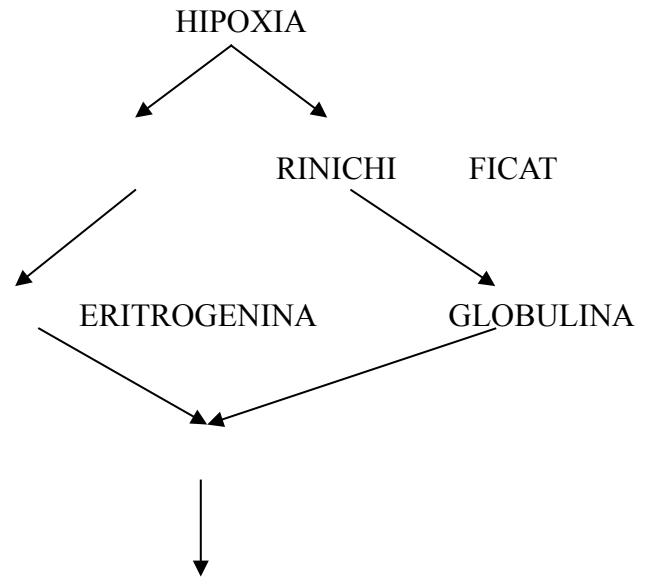


Fig.37.1. *Componentele sistemului renin- angiotensină*

Rolul sistemului renin-angiotensină. S-a constatat că angiotensina activă are două acţiuni necontestate: efect vasoconstrictor şi aldosteron-eliberator. În afara acţiunii proprii angiotensina exercită o serie de acţiuni mediate de către catecolamine şi aldosteron. Sistemul renină- izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverşii excitanţi fiziologici (ischemie, hiponatriemie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină şi izorenină tisulară, urmată de creşterea conţinutului de angiotensină cu efectele vasculare, metabolice şi comportamentale generale ce se întregesc şi se completează reciproc. Prin acţiuni vasoconstrictoare, aldosteroneliberatoare şi stimulatoare asupra sistemului simpatoadrenal, sistemul renină-angiotensină determină creşterea rezistenţei periferice şi volemiei, generând asfel hipertensiunea arterială. Creşterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacţie compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie, ischemie renală, fie ca fenomen persistent întreţinut de alterarea morfofuncţională a parenchimului renal.

În afară de implicaţiile prin efecte vasoconstrictoare în diferite sindroame hipertensive, sistemul renină- angiotensină se manifestă şi prin perturbarea secreţiei normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatice prezintă valori crescute în diverse forme de hiperaldosteronism secundar însoţite de hipertensiune şi edeme.

Eritropoetina. *În urma hipoxiei în circulaţia sistemică apare un factor cu acţiune stimulatoare asupra eritropoezei. Acest factor a fost denumit factor stimulator al eritropoezei (FSE) sau eritropoetină. S-a precizat că eritropoetina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului.*



ERITROPOETINA

ORGANE HEMATOPOETICE

Fig. 37.2. Formarea şi efectele eritropoetinei

Referitor la mecanismul de formare şi la efectele eritropoetinei s-a determinat o analogie cu sistemul renină- angiotensină şi plasmakinine. Eritropoetina s-ar produce ca şi angiotensina şi plasmakininele biologic active în urma acţiunii enzimatice asupra unei globuline plasmatice.

Deasemenea se poate afirma, că eritropoetina face parte din grupul polipeptidelor plasmatice, biologic active. Stimularea eritropoezei prin eritropoetină determină creşterea volumului globular sanguin în timp ce angiotensina şi plasmakininele intervin în reglarea volumuli plasmatic.

Factorul vasodilatator renal

În zona medulară a rinichiului s-au pus în evidenţă celule interstiţiale încărcate cu lipide. Acestea au toate caracterele unor celule secretoare şi sunt în strânsă legătură cu *vasa rectae* şi cu tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăţi secretoare şi că încărcarea lor cu lipide variază, a atras atenţia asupra posibilităţii ca acestea să aibă rol în producerea şi eliberarea de ”lipid renomedular antihipertensiv”.

Prostaglandine.

La nivelul rinichiului s-au pus în evidenţă mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanţe au la bază structura chimică a unui acid gras nesaturat cu 20 atomi de carbon - acidul prostanoic. În cercetările efectuate s-a demonstrat, că medulina este alcătuită din mai mulţi componenţi de natură lipidică printre care PGE_2 şi PGF_1-alfa şi PGA_2. Dintre acestea acţiunea vasomotoare cea mai marcată o posedă PGE_2. Studiile ulterioare au precizat, că în zona medulară a rinichiului se găsesc şi alte prostaglandine cum ar fi PGF_2- alfa.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic de către 15- hidroxiprostaglandindehidrogenază.

Prostaglandinele acţionează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor. Acţiunea lor diferă de la un organ la altul. Activitatea rinichiului este intens influenţată atăt la nivelul polului vascular cât şi tubular de către prostaglandine. La nivelul arterei renale prostaglandinele pot induce o puternică vasodilatare, reducând rezistenţa patului vascular renal. Modificările hemodinamice renale determină atfel o creştere a fluxului plasmatic renal, debitului urinar şi excreţiei sodiului. Efecte similare produc PGA_1 şi PGA_2. Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuţie a fluxului sanguin renal: creşterea fluxului sanguin în zona corticală şi scăderea debitului sanguin la nivelul medularei.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbţiei sodiului şi eliminarea crescută cu urina a acestuia.

Enzime kininformatoare

Kininogenele (de ex., kalicreinogenul), eliberate în sânge acţionează asupra unei globuline plasmatice (kininogen) cu formarea unor substanţe biologic active de tipul bradikininei. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de catre carboxipeptidaze (kininaze) prin desprinderea argininei din lanţul polipeptidic.

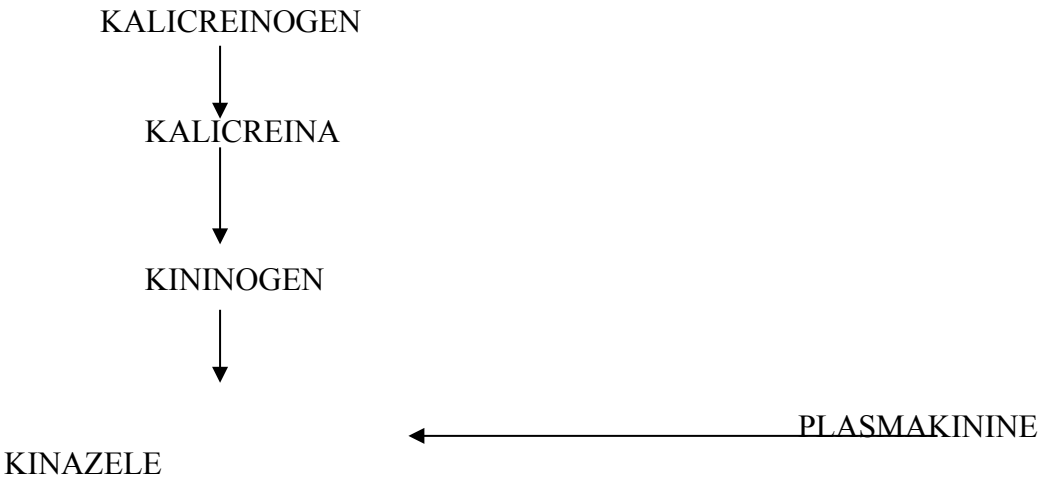


Fig.37.3. Schema kalikreinogen- kinine.

Formate în torentul circulator, plasmakininele îşi manifestă efectele multiple, inclusiv vasodilataţia şi creşterea permeabilităţii capilare. La nivel renal aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor.

S-au descris fenomene de adevărată competiţie între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale şi din circulaţia generală. Un exemplu elocvent este echilibrul dinamic ce se instalează între sistemele renină-angiotensină şi cel plasmakininic.

În funcţie de predominarea activităţii proteolitice a kalicreinei sau a reninei asupra alfa2 – globulinei plasmatice rezultatul va fi sinteza plasmakininelor (de ex., bradikinina) sau angiotensinei, cu acţiuni vasculare antagoniste, ceea ce asigură menţinerea irigaţiei glomerulare în limitele homeostatice.

37.6. INSUFICIENŢA RENALĂ.

Evoluţia proceselor patologice din rinichi, lafel ca şi a unor procese suprarenale şi subrenale, poate rezulta insuficienţa renală.

Insuficienţa renală reprezintă sistarea temporară sau persistentă a funcţiilor rinichilor şi se caracterizează prin dishomeostazii generale metabolice, hidro-electrolitice, acido-bazice şi circulatorii. În funcţie de evoluţia clinică insuficienţa renală se diferenţiază în acută şi cronică.

Insuficienţa renală acută (IRA)

Etiologia şi patogenia IRA. Insuficienţa renală acută poate fi consecinţa atât a proceselor patologice renale (cu afecţiunea parenchimului renal), cât şi a proceselor patologice extrarenale (prerenale şi postrenale).

Din factorii etiologici *prerenali* fac parte factorii ce alterează perfuzia renală şi consecutiv filtrarea glomerurală, fără a produce (cel puţin iniţial) modificări structurale în rinichi. La baza perturbării funcţiei renale stă deci mecanismul ischemic. În cazurile în care hipoperfuzia renală este severă şi de lungă durată pot apărea şi leziuni de diferite grade ale parenchimului renal - în acest context la factorii prerenali se asociază şi procese patologice intrarenale.

Un prim grup de factori etiologici prerenali a IRA include:

- hipovolemia marcată în hemoragii masive, deshidratare (diaree, voma incoercibilă, fistule digestive, abuz de diuretice, diabetul insipid şi zaharat, transpiraţii abundente, arsuri, hidropizii);
- scăderea debitului cardiac în infarct miocardic acut, embolie pulmonară, miocardite etc;
- afecţiuni vasculare (obstrucţie reno-vasculară arteroială sau venoasă);
- vasodilataţia severă sistemică în şoc de diferită etiologie, septicemii, tratament cu hipontensive;
- vasoconstricţia renală îndelungată în tratamentul cu adrenalină, ergotamină etc.

Scăderea fluxului sanguin renal care însoţeşte toate procesele patologice enumerate duce la redistribuirea fluxului sanguin intrarenal spre medulară şi cu ischemia corticalei, ceea ce reduce filtraţia glomerulară. Restabilirea fluxului sanguin renal poate normaliza filtraţia, însă hipoperfuzia renală severă şi îndelungată generează leziuni glomerulare şi necroză tubulară acută. În această fază, refacerea fluxlui sanguin renal nu mai ameliorează funcţiile renale. Cu cât ischemia este mai severă şi prelungită, cu atât leziunile tubulare ischemice sunt mai grave. Leziunile renale ischemice sunt datorate penuriei energetice, influxului ionilor de Ca în celule, acidozei intracelulare, alterării activităţii pompelor ionice, disfuncţiilor mitocondriale. Celulele tubulare necrozate pot produce obstrucţie tubulară şi astfel mecanismul de bază ischemic se poate complica cu un mecanism obstructiv secundar.

Factorii etiologici *renali* ai insuficienţei renale acute sunt cei cu acţiune nefrotoxică – toxine exogene şi endogene. Efectul toxic este funcţie directă a concentraţiei, durata expoziţiei şi este influenţat de factori predispozanţi.

Cele mai importante toxice nefrotrope sunt cele exogene: solvenţi organici, metale grele, toxine din ciuperci, substanţe de radiocontrast, chimioterapeutice, antibiotice, analgezice.

Substanţele nefrotoxice produc leziuni ale epiteliului tubular mai exprimate la nivelul tubilor contorţi, care permit o retrodifuziune masivă a filtratului glomerular cu apariţia oligurei. Celulele descuamate sau detritusul celular ca rezultat al acţiunii toxinelor poate obstrua tubii şi astfel contribue la asocierea mecanismului obstructiv secundar. Mecanismul obstructiv explică oligoanuria ca manifestare a insufucienţei renale prin obstacolele mecanice la nivelul tubilor

uriniferi. Ulterior scăderea filtraţiei glomerulare este consecinţa creşterii presiunii hidrostatice din tubii uriniferi şi capsula Bowman, ce poate egala presiunea de filtrare glomerulară.

Dintre substanţele endogene care pot produce IRA menţionăm: hemoglobina în liberă circulaţie, provenită din hemoliză şi mioglobina din sânge, provenită din distrucţia muşchilor scheletici, care se filtrează în glomerul şi ulterior se precipita în tubii renali obstruându-i, cristale cu depunere intrarenală (calciu,oxalaţi, acid uric) cu acelaşi efect.

Acţiunea factorilor *postrenali* ai insuficienţei renale acute constă în obstrucţia căilor urinare de un obstacol ce împiedică eliminarea normală a urinei. Din aceştea fac parte : tumori, calculi, stenoze, cheaguri de sânge. Mecanismul de bază al producerii IRA în această situaţie este obstrucţia căilor urinare cu creşterea presiunii hidrostatice şi reducerea consecutivă a filraţiei glomerulare. Obstrucţia căilor urinare determină şi reflexe vasomotorii cu redistribuirea sângelui intrarenal şi ischemie corticală asociată; mecanismul secundar este cel ischemic.

Manifestările insuficienţei renale acute.

Principalele sindroame întâlnite în cadrul IRA de orice etiologie sunt: sindromul urinar, umoral şi clinic.

Principalele manifestări care alcătuesc *sindromul urinar* sunt tulburările diurezei şi a capacităţii de diluţie şi concentrare a urinii.

Tulburări diurezei se manifestă prin reducerea diurezei în perioada de stare a IRA sub 350-400 ml/zi (oligurie), ajungând în formele severe sub 50 ml/zi (anurie). Oliguria poate dura până la 2-3 săptămîni, dar uneori poate depăşi o lună de zile, situaţie în care intră în joc necroza tubulară, glomerulonefrita, vasculita. După faza de oligoanurie diureza începe să crească treptat, procesul trecând apoi într-o fază de poliurie (datorită receptivităţii scăzute la ADH a celulelor tubulare regenerate recent). Poliuria severă duce la tulburări hidroelectrolitice grave, uneori cu consecinţe letale.

Tulburările funcţiilor renale de diluţie şi concentrare a urinei se manifestă prin izostenurie, concentraţia scăzută a electroliţilor în urina definitivă datorită alterării mecanismului multiplicator în contracurent ce stă la baza concentrării urinei. Treptat, paralel cu convalescenţa, se reia capacitatea de diluţie astfel că poliuria este hipostenurică, iar ulterior se reia şi capacitatea de concentrare.

Sindromul umoral include tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice. Sistarea funcţiilor renale de menţinere a constantelor biologice în limite normale, apar o serie dishomeostazii hidroelectrolitice şi acido-bazice pe fundalul retenţiei metaboliţilor azotaţi de diferit grad.

Retenţia metaboliţilor azotaţi se datorează atât scăderii filtraţiei glomerulare, cât şi hipercatabolismului proteic. Se înregistrează creşterea concentraţiei de uree (rata de creştere a este de 10-20 mg%/ zi în formele necomplicate şi de 20-100mg%/ zi în formele hipercatabolice), creatinină (cu o rată de creştere mai lentă), acid uric, aminoacizi.

Tulburările hidroelectrolitice reiese din oligo-anurie şi se manifestă prin hiperhidratare globală (dacă aportul de apă este superior pierderilor) sau la hidratarea extracelulară (dacă aportul sodic este crescut). Mai rar apare deshidratarea în fazele de poliurie postanurică.

Tulburările electroliţilor sunt variate:

- sodiul este frecvent scăzut (hiponatriemie cu hipoosmolaritate); consecinţă în special a unui aport hidric excesiv;
- variaţiile clorului urmează pe cele ale sodiului, cu excepţia pierderilor digestive, în care se pierde mult clor;
- potasiul este de obicei crescut (hiperkaliemie), chiar şi în absenţa unor surse exogene de potasiu; în formele complicate (septicemie, hemoliză, distrucţii tisulare) rata creşterii kaliemiei este mai mare şi poate determina tulburări de ritm şi de conductibilitate la nivel de miocard cu modificări caracteristice pe ECG;
- calciemia este de regulă scăzută şi se datorează hiperfosfatemiei, hipoalbuminemiei şi tulburărilor de hidroxilare renală ale vitaminei D, cu scăderea concomitentă a absorbţiei intestinale calciului;
- magneziul este crescut moderat;
- fosfaţii şi sulfaţii sunt crescuţi.

Tulburările acidobazice se caracterizează prin acidoză metabolică datorită suprimării mecanismelor renale cu rol în menţinerea concentraţiilor ionilor de hidrogen în limite constante. Fluxul de ioni de H în tubii renali este

mult scăzut sau abolit, iar paralel apare un consum al bicarbonatului de sodiu de către substanţele acide reţnute.

Sindromului clinic variat şi include tulburări ale funcţiilor vitale.

Difuncţiile respiratorii sunt reprezentate în special de tulburări ale ritmului respirator (respiraţia Cheyne-Stokes), a frecvenţei şi amplitudinei (respiraţia Kussmaul); se pot întâlni în hiperazotemie şi în acidoza metabolică.

Semnele cardiovasculare sunt manifestate prin modificări ale tensiunii arteriale - hipertensiunea arterială în caz de retenţie hidrosalină, tulburări de ritm consecutive diselectrolitemiei sau miocarditei asociate, uneori chiar insuficienţa cardiacă.

Semnele digestive se întâlnesc la 50% din pacienţi şi sunt reprezentate de greţuri, vărsături, diaree, anorexie şi, în formele grave, de hemateză sau melenă ca consecinţă a ulcerelor stresogene.

Semnele neuropsihice, care sunt rezultatul acţiunii substanţelor toxice retenţionate, acidozei metabolice sau edemului cerebral, manifestându-se prin astenie, cefalee, convulsii tonico-clonice.

Tulburările hematologice sunt reprezentate de anemie, rezultată din scăderea eritropoezei pe de o parte, şi de un anumit grad de hemoliză pe de altă parte, leucocitoză (chiar şi în absenţa infecţiilor) şi trombocitopenie.

Tulburările de hemostază prezente în mod constant, se datorează unor defecte calitative în funcţia plachetară, deficitului de formare a trombocitelor şi perturbărilor în sinteza unor factori de coagulare. Aceste tulburări agravează evoluţia IRA cu hemoragii digestive asociate.

Insuficienţa renală cronică (IRC). Insuficieţa renală cronică (IRC) este rezultatul distrugerii lent progresive a nefronilor.

Etiologia IRC. Majoritatea nefropatiilor cronice ereditare sau dobândite, pot evolua spre IRC, aceste cauze având o variabilitate în incidenţa, dependentă de unele zone geografice.

Cele mai frecvente cauze de IRC sunt:

- afecţiunile glomerulare primare şi secundare: inflamaţie, necrozare, sclerozare, leziuni autoimune, colagenoze (lupus eritematos sistemic etc.), afecţiuni tumorale sau metabolice (glomerulosleroza diabetică);

-afecţiuni tubulo-interstiţiale reprezentate de pielonefrită cronică, nefropatii metabolice (hiperuricemii sau hipercalcemii), nefropatii în intoxicaţiile cronice cu medicamente sau metale grele, nefropatita cronică obstructivă;

-afecţiuni vasculare renale: tromboza venelor renale, stenoza arterelor renale, nefroangioscleroza, periarteriita nodoasă ;

-procese distructive extinse în parenchimul renal (tumori renale, malformaţii congenitale - rinichi polichistic), inflamaţii cronice specifice.

Patogenia IRC. Patogenia disfuncţiilor renale din cadrul IRC sunt explicate de diferite concepţii patogenetice : teoria "anarhiei nefronilor " şi teoria "nefronului intact".

Conform teoriei "anarhiei nefronilor" funcţia renală este asigurată de către toţi nefronii, indiferent de gradul leziunii, de unde rezultă o heterogenitate funcţională marcată.

Teoria "nefronului intact", acceptată de majoritatea specialiştilor, pune accent pe rolul nefronilor rămaşi intacţi din punct de vedere morfofuncţional. Datorită nefronilor intacţi echilibrul glomerulo-tubular al rinichiului se menţine o anumită perioadă în limite normale – faza compensată. Pe măsura ce numărul nefronilor restanţi diminuează, efortul realizat de către fiecare nefron în parte creşte. Atunci când nefronii restanţi nu mai reuşesc să realizeze pe deplin funcţiile renale survine faza decompensată, cu evoluţie progresivă spre stadiul de uremie terminală.

Evoluţia clinică a IRC reflectă procesele de compensare şi decompensare.

Stadiul I iniţial**,** stadiul de compensare deplină, este adesea latent din punct de vedere clinic, probele funcţionale glomerulo-tubulare sunt uşor perturbate, dar nu apar tulburări homeostatice. În această perioadă, nefronii funcţionali restanţi sunt peste 50% din populaţia totală de nefroni. Stadiul II se caracterizează prin retenţie azotată compensată. Menţinerea homeostaziei se realizează iniţial prin "poliurie compensatorie. Reducerea numărului de nefroni funcţionali sub 25% antrenează tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice. Stadiul III**,** decompensat, presupune o reducere sub 25% a populaţiei nefronilor funcţionali şi se manifestă prin accentuarea retenţiei azotate şi amodificări biologice cu un tablou clinic polimorf. Stadiul IV, uremie terminală, cu nefronii restanţi sunt sub 10%, caracterizat prin oligo- anurie, retenţie azotată exprimată şi alterări profunde ale homeostaziei cu manifestări clinice polimorfe.

În acest stadiu supravieţuirea este posibilă doar cu dializa permanentă sau transplantul renal.

Sindroamele din IRC au diferită patogenie.

Sindromui urinar. Odată cu trecerea procesului în stadiul al doilea, apare o poliurie prin diureză osmotică electrolitică, la care poate contribui şi ureea. După ce şi capacitatea de diluţie a urinii este perturbată, poliuria devine izostenurică (de densitatea plasmei deproteinizate). Treptat, pe măsura ce numărul de nefroni scade, poliuria va trece în oligurie, iar în stadiul final – în anurie.

Sindromul metabolico-umoral este constituit din creşterea azotemiei, care reprezintă, până la un punct, un mecanism compensator, creşterea concentraţiei creatininei, a acidul uric, care poate determina apariţia unei nefropatii interstiţiale ce agraveaă funcţia renală. Toxinele uremice, substanţe rezultate din metabolismul normal sau modificat, se acumulează şi produc efecte toxice. Cele mai importante toxine uremice sunt reprezentate de acidul guanidinsuccinic, poliamide (putrescina), fenoli şi derivaţi fenolici, peptide cu masa moleculară medie şi chiar concentraţiile crescute de parathormon.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic. În evoluţia IRC pot apare deshidratări (în faza poliuriei compensatorii) sau hiperhidratări (în fazele oligo-anurice). Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor se pot modifica în funcţie de etapa evolutivă: - natriemia se menţine în limite normale până la stadiile avansate de IRC; în fazele avansate apare retenţia de Na; pot aparea şi hiponatremii prin pierderi extrarenale de Na.

- kaliemia poate creşte în fazele finale ale IRC, mai ales prin asocierea cu un catabolism mai accentuat (febră, infecţii) sau prin hemoliză şi alte distrucţii celulare. Tulburările echilibrului fosfo-calcic duc la apariţia osteodistrofiei renale. Dintre mecanismele principale de apariţie ale acesteia menţionăm perturbarea metabolismului vitaminei D3, hiperfosfatemia cu creşterea reactivă a secreţiei de parathormon, acidoza metabolică şi retenţia de metaboliţi toxici.

Tulburările echilibrului acidobazic se manifestă prin acidoză excretorie ca urmare a reducerii excreţiei ionilor de H la nivelul tubilor renali şi uneori prin pierderi de bicarbonati.

Tulburările metabolice şi de transport transmembranar. În stadiile avansate de IRC, se constată o scădere a activităţii ATP-azei Na-K datorită toxinelor uremice acumulate în organism. Ca urmare apar tulburări de transport electrolitic prin membrane, care conduc la acumularea Na intracelular, deprimarea reabsorbţiei tubulare renale de Na şi creşterea excitabilităţii neuromusculare.

Metabolismele intermediare sunt de asemenea tulburate. S-a constatat o creştere a insulinemiei (datorită excreţiei renale scăzute) cu posibilitatea apariţiei hipoglicemiei. În aceste situaţii se observă o creştere a concentraţiei plasmatice de STH şi glucagon, tulburări ale transportului transmembranar al glucozei cu tendinţă spre hiperglicemie.

Metabolismul lipidic este şi el perturbat. Datorită scăderii activităţii unor enzime (lipoproteinlipaza, lipaza hepatocitară) are loc diminuarea catabolismului lipoproteinelor cu creşterea consecutivă a nivelului seric al acestora şi apariţia hiperlipoproteinemiei secundare (mai ales de tip III şi IV). S-a mai observat o aterogeneză precoce şi accelerată ce nu depinde de vârstă sau sex.

Modificările metabolismului proteic constă în accentuarea catabolismului cu hiperaminoacidemie consecutivă.

Sindromul clinic

Modificările în aparatul respirator în evoluţia IRC sunt reprezentate de edemul pulmonar uremic determinat de creşterea permeabilităţii capilarelor pulmonare şi de insuficienţă venticulară stângă. Având o evoluţie cronică, acest edem pulmonar poate duce pe lângă transudaţia pulmonară şi la apariţia unor depozite de fibrină în interstiţiu, cu evoluţie spre fibroză. Frecvent în cursul IRC este afectată pleura (pleurite, colecţii pleuroase seroase sau hemoragice).

Modificările cardiovasculare, alături de complicaţiile infecţioase, reprezintă una dintre cauzele principale de mortalitate în IRC. Cardiopatia ischemică este frecvent întâlnită datorită procesului de aterogeneză accelerată.

Cardiomiopatia uremică, cauzată în special de toxinele uremice, favorizează, alături de cardiopatia ischemică, apariţia unor tulburări de ritm sau de conducere (blocuri artioventriculare de diferit grad) şi, cu timpul, conduc la insuficienţă cardiacă.

Depozitele pericardice de uree sau acid uric detremină inflamaţia acestei seroase (pericardită).

Hipertensiunea arterială apare la peste 70% de bolnavi cu IRC severă. În patogenia acesteia se pune accent pe retenţia de apă şi sodiu, cu creşterea volemiei şi a rezistenţei vasculare periferice.

Modificările digestive vizează toate segmentele tubului digestiv şi în mare măsură sunt provocate de ureea, care se elimină prin intestin şi, sub acţiunea florei microbiene locale se transformă în substanţe toxice (carbonatul şi carbamatul de amoniu).

Apar ulceraţii de diferite grade ale mucoasei bucale şi ale limbii, modificări ale gustului şi o halenă amoniacală. Leziunile esofagiene şi gastro-duodenale completează simptomatologia şi sunt de multe ori cauza unor hemoragii digestive.

S-au descris de asemenea tulburări de absorbţie intestinală.

Modificările osteoarticulare sunt expresia tulburărilor metabolismului fosfo- calcic şi se manifestă sub forma osteodistrofiei renale, caracterizată prin tulburări de creştere şi dezvoltare ale oaselor, osteomalacie, osteoporoză, osteoscleroză sau osteita fibroasă. Hiperurichemia poate determina leziuni articulare de tip gutos.

Modificările hematologice vizează, în special, apariţia unei anemii hiporegenerative, al cărei grad depinde de boala care a condus la IRC. Anemia este datorată deficitului de sinteză al eritropoetinei, inhibiţiei toxice a sistemului hematopoetic, malnutriţiei, deficitului de fier şi folaţi precum şi asocierii unor episoade hemolitice sau hemoragice.

Modificările hemostazei se manifestă prin fenomene hemoragipare (echimoze, purpură, epistraxis, hemoragii digestive, intracraniene etc.) produse ca urmare a tulburărilor trombocitare şi de sinteză a unor factori de coagulare.La baza lor stă acumularea de toxine uremice în organism.

Modificările imunologice se caracterizează prin alterarea funcţiei de apărare imună specifică şi nespecifică, generează o incidenţă crescută a complicaţiilor infecţioase.

Tulburările neuropsihice apar ca şi consecinţa a toxinelor uremice, a tulburărilor acidobazice asociate, sau a edemului cerebral şi sunt reprezentate de astenie, apatie, tulburări de vorbire sau vedere, iritabilitate, semne de neuropatie periferică etc.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală cu manifestări variate.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi acţiunea toxică a substanţelor aromatice reţinute în organism, tulburările hidroelectrolitice şi acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza).